

UNIVERZITA KARLOVA

FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI KRÁLOVÉ

KATEDRA FARMACEUTICKÉ TECHNOLOGIE

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Maskování chuti orodispergovatelných tablet.

Hodnocení vybraných technologií.

Taste masking in orodispersible tablets.

Evaluation of selected technologies.

2017

Matoušková Zuzana

Prohlašuji, že diplomová práce na téma „Maskování chuti orodispergovatelých tablet. Hodnocení vybraných technologií“ je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Hradec Králové, 2017

Matoušková Zuzana

Za odborné vedení, ochotu, péči a cennou pomoc při zpracování této diplomové práce bych ráda poděkovala doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. Dále bych chtěla poděkovat M. Sc. Pawlu Stasiakovi, Ph.D. za pomoc při získání experimentálních dat a společnosti Zentiva, k. s. za umožnění tvorby této práce.

Hradec Králové, 2017

Matoušková Zuzana

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Úvod.....	9
5	Použité zkratky	10
6	Teoretická část	11
6.1	Homogenizace (mísení) tabletoviny	13
6.2	Lisování.....	13
6.2.1	Přímé lisování	14
6.2.2	Vlhká granulace	15
6.3	Metody maskování chuti	16
6.3.1	Fyzikálně-chemické metody	16
6.3.2	Technologické metody.....	18
6.4	Hodnocení jakosti perorálních tablet dispergovatelných v ústech.....	18
6.4.1	Pevnost.....	19
6.4.2	Zkouška rozpadavosti tablet	19
6.4.3	Chuťové hodnocení.....	19
7	Experimentální část.....	20
7.1	Použité suroviny.....	20
7.2	Použité přístroje	25
7.3	Použité metody.....	27
7.3.1	Sítování	28
7.3.2	Příprava tabletoviny pro přímé lisování.....	29
7.3.3	Příprava tabletoviny vlhkou granulací	29
7.3.4	Analýza vlhkosti tabletoviny	30
7.3.5	Lisování tablet.....	30
7.3.6	Kontrola jakosti tablet.....	31
8	Výsledky	33
9	Diskuse.....	42

9.1	Výběr vhodných plniv.....	42
9.1.1	Šarže 1–3.....	42
9.1.2	Šarže 4–6.....	43
9.1.3	Šarže 9–15.....	44
9.1.4	Šarže 7–8.....	44
9.1.5	Šarže 16–22.....	45
9.1.6	Šarže 23–25.....	46
9.2	Disoluce.....	46
10	Závěry	48
11	Použitá literatura	50

1 Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Katedra farmaceutické technologie

Školitel: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Posluchač: Zuzana Matoušková

Název diplomové práce: Maskování chuti orodispergovatelých tablet.
Hodnocení vybraných technologií.

Orodispergovatelné tablety (ODT) jsou moderním trendem v oblasti pevných lékových forem. Tato práce se zabývá hodnocením vlivu pomocných látek na vlastnosti ODT a na maskování chuti hořké účinné látky vardenafil-hydrochlorid trihydrátu. Byly připraveny tabletoviny obsahující krospovidon jako rozvolňovadlo a byl studován vliv přísady hypromelosy, sladidel a příchutí na vlastnosti tablet připravených přímým lisováním nebo vlhkou granulací. Ze zkoumaných kombinací složek měla nejlepší chuť formulace obsahující hypromelosu, sladidla a mátovou příchut'. Tablety připravené z tabletoviny získané vlhkou granulací měly oproti tabletám připraveným přímým lisováním delší dobu rozpadu.

2 Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Department of pharmaceutical technology

Consultant: Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.

Student: Zuzana Matoušková

Title of Thesis: Taste masking in orodispersible tablets. Evaluation of selected technologies.

Orodispersible tablets (ODT) represent a modern trend in solid dosage forms. This Master Thesis is focused on assessment of the influence of excipients on properties of orodispersible tablets as well as on masking the taste of active ingredient vardenafil-hydrochlorid trihydrat. The tablet blends containing crospovidone as a disintegrating agent were prepared. The impact of hypromellose, sweeteners and flavours on the properties of tablets fabricated by the direct compression or by wet granulation was studied. Out of the examined combinations of components the formulation consisting of hypromellose, sweeteners and mint flavor had the best taste. The tablets prepared by wet granulation had longer disintegration time compared with the tablets prepared by the direct compression.

3 Zadání

Cílem této diplomové práce je studium vlivu pomocných látek na vlastnosti orodispergovatelných tablet (ODT).

Teoretická část bude zaměřena na zpracování informací o výrobě ODT a jejich složení, s ohledem na experimentální cíle diplomové práce budou prezentovány možnosti korekce chuti.

V experimentální části práce budou provedeny testy vlastností tablet umožňující výběr vhodných plniv pro přípravu ODT s léčivou látkou vardenafil hydrochlorid trihydrát. Bude sledován vliv přídavku rozvolňovačů a hypromelosity, vliv chuťových korigens (sladidla, chuťové přísady) a vliv metody přípravy tabletoviny na vlastnosti tablet, především jejich rozpadavost, pevnost a oděr.

4 Úvod

Pro orálně dispergovatelné tablety (ODT) existuje jako pro většinu nově vyvinutých lékových forem několik označení. Platný Evropský lékopis¹ a Český lékopis² je označuje jako perorální tablety dispergovatelné v ústech a definuje jako neobalené tablety, které se po vložení do úst rychle dispergují ještě před jejich spolknutím. Další normy je označují jako lékovou formu rozpadající se v ústní dutině bez potřeby žvýkání či vody pro zapití. Některé publikace udávají, že je možné je aplikovat rozpuštěné nebo rozpadlé ve sklenici vody a v tom případě by měly ve vodě vytvářet stabilní suspenzi.³

Tato léková forma si získává ve světě stále větší oblibu. Z hlediska světové produkce vedou Spojené státy americké (65 %), následované Evropskou unií (20 %) a Japonskem (15 %). Z léčivých látek zastoupených v této lékové formě se nejvíce používají triptany (30 %), psychofarmaka (28 %), antagonisté H₂ receptorů (21 %) nebo antiemetika (12 %). Třetinu všech přípravků založených na orálně dispergovatelných tabletách tvoří léky volně prodejné.⁴

Tablety jsou komfortní lékovou formou pro pacienty i pro zdravotnický personál. Výhodou ODT je rychlý nástup účinku a vyšší biologická dostupnost léku.⁵ Tableta se rozpadá v ústech za současného uvolňování účinné látky, která se může částečně resorbovat již v ústní dutině nebo v pregastrické části zažívacího traktu a rychleji přestupuje přes sliznici do krve. Takové léčivo nemetabolizuje při prvním průchodu játry.⁶

ODT lze navrhnout i tak, aby se účinná látka uvolňovala až v žaludku. Toho využívají především firmy vyrábějící generika, kdy je obvykle požadováno stejné uvolňování léčiva jako u originálního léku. Protože se tato léková forma nepolyká, získává si oblibu u dětských pacientů, dále u pacientů trpících dysfagií (polykací potíže) nebo v případech, kdy není k dispozici vhodná tekutina na zapití. Své uplatnění má i u pacientů, u kterých časté nevolnosti spojené se zvracením mají za následek ztrátu účinku léku.⁶

5 Použité zkratky

API	<i>Active Pharmaceutical Ingredient;</i> Aktivní farmaceutická látka
cal/g	Kalorie/gram
DC	<i>Direct compression;</i> Přímé lisování
HMPC	Hydroxypropylmethyl celulosa; Hypromelosa; Methocel E5
kN	KiloNewton
min	Minuta
ODT	<i>Orodispersible tablet;</i> Perorální tablety dispergovatelné v ústech; Perorálně dezintegrující tablety
ot/min	Otáčky/minuta
PP	Polyplazdone™ XL; Krospovidon
s	Sekunda
WG	<i>Wet granulation;</i> Vlhká granulace

6 Teoretická část

Za předchůdce orálně dispergovatelných tablet je možné považovat sublingvální tablety.⁷ Zásadním technologickým požadavkem pro sublingvální tablety byl jejich rychlý rozpad nebo rozpuštění s následnou rychlou absorpcí léčivé látky.⁸

Jedním z prvních léčiv formulovaným do podjazykových tablet byl nitroglycerin určený pro terapii anginy pectoris. Sublingvální tablety vyžadují přídavek pomocných látek, jako jsou antiadhezivní látky, chuťová korigencia nebo barviva.⁸

Sublingvální tablety se vyráběly dvěma technologickými postupy: stlačením a vysušením vlhké hmoty nebo přímým lisováním tabletoviny obsahující rychle rozpustné pomocné látky, např. laktosu, glukosu, mannitol aj. Vlhká metoda spočívala v přípravě vlhké granuloviny, která se ještě za vlhka stlačila do tablet na speciálním lisu. Vlhké výlisky se usušily v konvenčních horkovzdušných nebo později mikrovlnných sušárnách a balily do blistrů. Lékopis USP předepisoval zkoušku rozpadu ve vodě teplé 37 °C v klasickém přístroji pro hodnocení rozpadu tablet bez disků do 2 minut. Tímto způsobem získané tablety s nitroglycerinem nebyly bez problémů s obsahovou i hmotnostní proměnlivostí, pevností i balením. Nitroglycerin z tablet díky své těkavosti unikal a snížení účinku se zvýraznilo i jeho sorpcí na obalový materiál.⁸

Za předchůdce orálních dispergovatelných tablet lze označit i vlhkou metodou vzniklé tablety pro parenterální aplikaci, od kterých nebylo daleko ke vzniku lyofilizátů – suchých prášků pro injekční použití vyráběných ze sterilních roztoků mrazovou sublimací.⁸

Přestože vývoj ODT začal v roce 1970, první produkt, který se dostal na americký trh, Claritin® Reditabs, byl schválen FDA až v prosinci 1996.⁹

Postup výroby ODT je podobný jako u klasických tablet. Obvykle se využívají dva základní procesy – lisování a lyofilizace. Lisování běžně předchází procesy jako suchá, vlhká nebo fluidní granulace. Méně obvyklé jsou sprayové sušení, granulace tavením, lisování vlhké tabletoviny ve formách (moulding compression), sublimace těkavých látek ze slisované tablety, tavení sacharidů za vzniku tenkých vláken (cotton candy proces, FlashDose®), extruze (vytlačování hmoty) aj.^{10,11}

K účinné léčivé látce se během výroby přidávají rozvolňovadla, pojiva a sladidla pro zlepšení vnímání tablety v ústech.¹²

V současnosti se komerčně využívá několik patentově chráněných technologií výroby.¹³ Například metody OraSolv®, DuraSolv®, Zydis® a FlashDose®. První dvě jmenované technologie výroby ODT využívají přímého lisování tabletoviny.

Technologie OraSolv® přináší maskování chuti lékových mikročastic prostřednictvím formulace, která zlepšuje rozpad tablet. Je-li tato formulace vystavena působení slin v ústech, uvolní se oxid uhličitý, který způsobuje uživateli příjemný pocit v ústech a vyvolává další stimulaci produkce slin pomáhající desintegraci.¹⁴

Tato technologie může být použita pro množství léčivé látky v tabletě od 1 do 750 mg. V závislosti na formulaci a velikosti tablety, může být navržená doba rozpadu tablety v rozmezí od 10 do 40 s. Při této technologii jsou tablety lisovány silou 6–25 N a zabaleny v blistrech.¹⁵

Tablety vyrobené DuraSolv® technologií jsou pevnější, nevyžadují speciální obaly. Formulace je založená na využití rozpustných pomocných látek s velmi jemnými částicemi, které mají velký povrch, a proto se z nich vyrobené tablety rychle rozpouštějí. Často se přidává malé množství šumivých přísad.^{10,11}

Tato technologie je formulována podobně jako OraSolv®. Kombinuje maskování chuti mikročastic s nebo bez přídavku šumivých látek. Byla vyvinuta pro váhové rozmezí aktivních látek od 125 µg do 500 mg a rychlosti desintegračního času 10–50 s. Při této technologii jsou tablety lisovány silou 15–100 N.¹⁵

Lyofilizace představuje šetrné vysoušení látek nebo jejich roztoků ve zmrazeném stavu, při kterém se rozpouštědlo (voda) odstraní sublimací ve vakuu.¹⁶ Jedná se o energeticky, časově a přístrojově náročný proces. Tuto metodu můžeme rozdělit na zmrazení a sušení (primární, sekundární). Zmrazování produktu či roztoku se v průmyslu uskutečňuje při teplotách v rozsahu -40 až -50 °C. Rychlost zmrazování je důležitá pro velikost krystalů ledu a tím i pórů tablet, tak i pro rychlost sublimace. Led z roztoku nekrytalizuje současně v celém objemu. Čistý led vymrzá nejdříve v nejchladnější části roztoku u dna nádoby a pak postupně až k hladině. Důležité jsou sloupečky ledu, které směřují ode dna až k hladině a které usnadňují odchod sublimujících vodních par.⁸ Ve farmaceutické výrobě se používá lyofilizace především u hromadně vyráběných injekčních přípravků s léčivými látkami nestabilními ve vodných roztocích.⁸

V současnosti se metoda lyofilizace využívá také pro přípravu ODT. Příkladem je technologie Zydis®. Je to jedinečná rychle rozpustná formulace ODT, která se téměř okamžitě rozpustí v ústech.¹⁷ Rychlost doby rozpadu tablety je méně než 3 s. Tableta při rozpouštění v ústech vyvolává příjemný pocit na jazyku.

FlashDose® metoda výroby ODT využívá speciální postupy. Je unikátní mechanismem zvlákňování za vzniku niti podobné krystalické struktury, podobně jako při vzniku cukrové vaty.^{18,19} Mezi výhody použití patří vysoký specifický povrch pro rozpouštění.²⁰

6.1 Homogenizace (mísení) tabletoviny

Homogenizace znamená pronikání částic jedné látky mezi částice látky jiné. Cílem homogenizace je dosáhnout co nejstejnorodější disperze (rozptýlení) vzniklé směsi a tím i uniformity tablet. U tuhých látek se mísení děje posuvem hmoty.²¹

Probíhají zde tři základní mechanismy: difuze, konvekce a střih. Pro průběh mísícího procesu je zapotřebí dostatečný prostor v mísícím zařízení, nutný pro expanzi částic, a dostatečná doba mísení.¹⁶

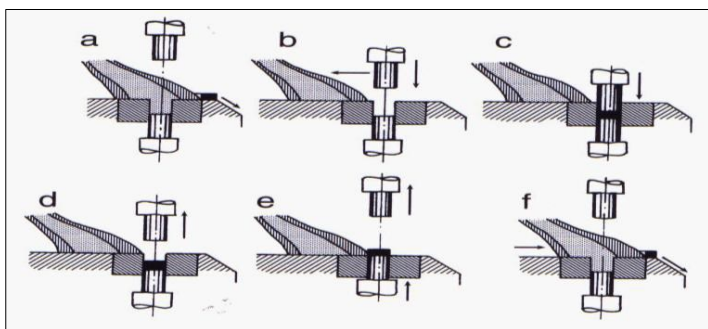
Mísic TURBULA® se používá pro homogenní mísení sypkých látek s různými specifickými hmotnostmi a velikostmi částic.²² Mezi výhody tohoto zařízení patří mísení v samostatných nádobách, časová úspora díky rychlé výměně nádoby, vynikající homogenita výsledné směsi a minimální údržba stroje.²³

6.2 Lisování

Při lisování tablet se využívá schopnost diskretních, volně nasypaných práškovitých částic látek zhušťovat se působením tlaku do pevného výlisku určitého tvaru.²⁴

Rozhodující operací je formování tablet v tabletovacích lisech. Vlastním nástrojem lisování jsou matrice a razidla (trny).²⁴ Pro lisování tablet můžeme použít dva typy tabletovacích lisů – výstředníkový a rotorový.

Výstředníkový (excentrický) tabletovací lis se nepoužívá průmyslově díky malé výkonnosti lisování tablet. Mezi hlavní výhody výstředníkového typu oproti rotorovému patří jeho rychlá přenastavitelnost a snadná obsluha.²⁵ Pracovní fáze výstředníkového lisu viz Obr. 1.



Obr. 1: Pracovní fáze výstředníkového lisu¹⁶

a – fáze plnění matrice; b, c – fáze lisování; d, e – fáze vysouvání; f – fáze plnění a odsunu vylišované tablety

Rotační (rotorový) tabletovací lis se využívá v průmyslovém měřítku. Skládá se z rotoru a statoru. V jednom okamžiku v přístroji probíhá fáze plnění, předlisování, lisování a vysunutí tablety. Mezi hlavní výhody rotorového tabletovacího lisu oproti výstředníkovému je jeho možnost průmyslového využití.²⁵

Optimální vlhkost tabletoviny je 4–8 %. Při vlhkosti nižší než 4 % dochází k víčkování tablet. Naopak při vlhkosti vyšší než 8 % dochází k lepení tabletoviny na trny matrice.²⁶

6.2.1 Přímé lisování

Je to postup velmi ekonomický a produktivní, protože odpadá pracná výroba granulátů. Vzhledem k vlastnostem a obsahu léčivých látek se používá pouze omezeně.¹⁶

Tento postup je novější metodou výroby tablet, založenou na přímém lisování suché směsi aktivní látky a vhodných pomocných látek. Velký rozvoj a vzestup podstoupila tato metoda v šedesátých letech dvacátého století, kdy byla na trh uvedena první suchá pojiva určená výhradně pro přímé lisování (nejdříve sprayově sušená laktosa – 1963 a poté mikrokrystalická celulóza – 1964). Tato metoda je relativně jednodušší a ekonomičtější než granulační postupy. Vynechává přípravu a sušení granulátu, což podstatně zkracuje dobu přípravy, snižuje potřebu přístrojového vybavení, počet validací, spotřebu energií a hlavně eliminuje účast vlhkosti a tepla. Přes tyto výhody je přímé lisování stále metodou menšinovou, určenou hlavně pro léčiva citlivá na vlhkost a termolabilní léčivé látky.²⁷

Mezi hlavní nevýhody přímého lisování tablet patří horší obsahová uniformita, problémy s lisovatelností a sypností a náročnější výběr pomocných látek.²⁸

6.2.2 Vlhká granulace

Velikost částic zvětšujeme z důvodu omezení prašnosti (prachového podílu), zlepšení tokových vlastností, úpravy sypné hmotnosti, zlepšení tabletovatelnosti a fixace homogeneity.¹⁶

Proces vlhké granulace zahrnuje několik fází:²⁹

- 1) Pre-homogenizace: suché předmísení směsi prášků
- 2) Postřík: postřík prášku roztokem pojiva nebo postřík prášku obsahujícího pojivo rozpouštědlem (vlhčivem)
- 3) Vlastní granulace: tvorba granulí při intenzivním promíchávání
- 4) Sušení granulí

Zařízení na vlhkou granulaci, založená na mísení a hnětení, se skládají z nádoby z nerezového materiálu a míchadel. Směs léčivých a pomocných látek, které mají být přítomny v zrnech, se za sucha dobře promíchá a zvlhčí roztokem pojiva. Hlavní míchadlo materiál hněte s přidávaným vlhčivem, druhé, vysokootáčkové, rozděluje hnětenou hmotu na granulátová zrna. Celý proces je rychlý, prachová směs se předmísí asi za 2 minuty, hnětení, vlhčení a vytváření zrn vyžaduje podle vlastností 2–15 minut.¹⁶

Vlastní granulace, tj. formování zrn o požadované velikosti a tvaru, se může provádět buď protlačováním, nebo vystíráním. Při protlačování se vlhký granulát protlačuje přes síto či děrovanou přepážku. Dochází k formování granulátu. Velikost oka či přepážky určuje velikost granulátu a tím i velikost tablet. Granulát by měl být desetkrát menší než tableta. U tvorby granulátu vystíráním rotují ocelové tyčinky uvnitř granulárního zařízení a vystírají granulovinu přes síto.³⁰ Potom se granulát suší. K suchému granulátu se přimíchají látky, které mají být ve výlisku přítomny extragranulárně (mimo zrna), protože tak lépe plní svou funkci. Jsou to kluzné a antiadhezivní látky anebo některé látky podporující rozpad a rozpouštění.¹⁶

Nevýhodou mokré granulace je sušení materiálu, které následuje po jeho zhuštění a pro které se musí přenést do jiného zařízení např. do fluidní sušárny.¹⁶ Sušením vlhkého granulátu dochází k fixování velikosti a tvaru zrn.³⁰ Při sušení granulátu

vznikají slepením zrn sekundární aglomeráty, proto je třeba vysušený granulát zhomogenizovat rozdrobněním těchto aglomerátů a prosátím.¹⁶

6.3 Metody maskování chuti

Může se zdát, že ODT představují revoluci mezi perorálními přípravky. Ve skutečnosti stále výrazně převažuje výroba klasických tablet. Hlavním problémem při výrobě ODT bývá úprava chuti účinných látek, které jsou převážně hořké. Léchiva neutrální chuti lze jednoduše dochutit vhodnými excipienty, avšak u výrazně hořkých až pálivých substancí (např. ranitidin, famotidin) je nezbytné maskování chuti, které výrobu značně komplikuje a zdražuje. Farmaceutické společnosti jsou si dobře vědomy, jaký význam má maskování chuti, protože právě chuť orálních lékových forem je u pacientů rozhodující.³¹ Ideální léčivo pro formulaci ODT minimálně ovlivňuje vlastnosti tablety, je dobře rozpustné, má vhodnou krystalovou morfologii i velikost částic, je optimálně hygroskopické a lisovatelné a má dostatečnou sytnost a neutrální chuť.³²

V současné době neexistuje univerzální metoda, která by potlačovala nepříjemnou chuť léčiv. Důvodem jsou rozdílné vlastnosti účinných látek, např. rozpustnost, permeabilita, polymorfie, hygroskopičnost, fyzikálně-chemická stabilita nebo lisovatelnost. Výběr metody maskování chuti omezuje i léková forma, a proto obecně vhodné technologie pro orální lékové formy nejsou vždy použitelné pro výrobu ODT. Příprava ODT spočívá zejména v eliminaci nebo minimalizaci hořké chuti a zároveň textury vznikající po rozpadu tablety.³³ Nežádoucí jsou například příliš velké a tvrdé granule, které dráždí při polykání, dále dusivý nerozpustný prášek a lepící se pastovitá nebo pěnivá hmota. Maskování chuti je proto důležitou součástí výroby ODT, při němž se uplatňují fyzikálně-chemické a technologické metody.⁶

V případě, že částice léčiva jsou podrobeny maskování chuti, disoluce se realizuje až v gastrointestinálním traktu.¹⁵

6.3.1 Fyzikálně-chemické metody

Mezi tyto metody patří například použití příchutí a sladidel, maskování chuti lipofilními nosiči, snížení rozpustnosti léčiva úpravou pH, tvorba inkluzních komplexů, aplikace proléčiv, využití anestetik a šumivých látek.⁶

Příchutě a sladidla

Výroba ODT se obecně neobejde bez použití příchutí a sladidel. Tato ochucovadla mohou být přírodní i syntetická. Většinou jde o koncentrované extrakty ve formě prášků a alkoholické nebo vodné roztoky či sirupy.³⁴

Sladidla mohou mít funkci jak ochucovadla, tak plniva.³⁵ Některá sladidla se využívají pro svůj chladivý efekt na jazyku, který snižuje vnímání chuti, jako například steviosid, erythritol, maltitol nebo mannitol a z příchutí mentol. Jiná sladidla a aromata chutnají při vyšší koncentraci po lékořici (thaumatin, glycyrrhizin). Výhodou sladidel a příchutí je jejich nízké dávkování. U intenzivních sladidel je jejich podíl v tabletě přibližně 0,1 až 2 % i méně.³⁶

U slabě hořkých látek je použití sladidel pro úpravu chuti obvykle dostačující, ale pokud je léčivo výrazně hořké nebo je nutné vysoké dávkování, pak je potřeba zvolit jinou metodu maskování chuti.^{24,37}

Maskování chuti lipofilními nosiči

Schopnost maskovat nepříjemnou chuť léčiv mají i povrchově aktivní látky, oleje, polyalkoholy a lipidy, které zvyšují viskozitu obsahu v ústech, čímž blokují vstup hydrofilních látek do chuťových papil.³⁸

Snížení rozpustnosti léčiva úpravou pH

Mnoho léčiv se rozpouští ve vodě při pH ústní dutiny, které je převážně neutrální. Při pH nižším než 5,9 lze dosáhnout snížení rozpustnosti ve slinách a tím potlačit vnímání chuti, protože člověk je schopen vnímat jen rozpuštěné látky.³⁹

Tvorba inkluzních komplexů

Mnoho léčivých látek obsahuje aminoskupiny, které jsou zodpovědné za nepříjemnou, převážně hořkou chuť.⁴⁰ Jednou z možností, jak eliminovat hořkost léčiva, je zabránit jeho přímému kontaktu s chuťovými pohárky. Aminoskupiny lze blokovat látkami, se kterými tvoří komplexy. Dnes se k tomuto účelu hojně využívají iontoměniče nebo cyklodextriny.⁶

Využití proléčiv

Proléčiva jsou neaktivní, bioreverzibilní deriváty aktivních molekul léčiv, které musí projít enzymatickou nebo chemickou přeměnou *in vivo* za uvolnění aktivního léčiva, které poté může vyvolat požadovaný farmakologický účinek v těle.⁴¹

Proléčiva se používají zejména při nepříjemné chuti. Méně rozpustné látky mají menší kontakt s chuťovými pohárky.⁴²

Využití anestetik a šumivých látek

Látky s anestetickým účinkem (např. fenolát sodný, benzokain) dočasně znecitlivují chuťové pohárky a mohou být proto také využity k potlačení nepříjemné chuti léčiv.⁶ Podobně se chovají šumivé látky (např. uhličitán draselný, uhličitán vápenatý, hydrogen-uhličitán draselný nebo hydrogen-uhličitán sodný), které produkují oxid uhličitý. Šumivé látky se přidávají do formulací ODT, aby se tablety rychle rozpadly a snížilo se vnímání chuti.³⁹

6.3.2 Technologické metody

Za základní technologické metody vhodné k maskování chuti ODT lze považovat například potahování tablet a mikroenkapsulaci.⁶

Potahování tablet

Potahování suchých částic vytváří fyzikální bariéru mezi léčivem a prostředím ústní dutiny. Potahováním lze dosáhnout lepšího toku materiálu, řízeného uvolňování léčiva, různé velikosti a tvaru částic, změny hydrofilních/lipofilních vlastností a v neposlední řadě i maskování chuti.⁴³

Potahování lze provést zasucha i ve vlhkém stavu. Při „vlhkých“ metodách se částice obalují disperzí pomocných látek ve vodě nebo v organických rozpouštědlech. Pomocnými látkami mohou být jak ve vodě nerozpustné polymery, např. ethylcelulosa, tak ve vodě rozpustné polymery, mezi které patří např. (hydroxypropyl)methylcelulosa, sacharosa nebo laktosa, ale i proteiny.⁴⁴

Mikroenkapsulace

Při této metodě jsou malé kapky nebo mikročástice léčiva potaženy polymerem, který vytváří v ústech nerozpustný film.⁴⁵

6.4 Hodnocení jakosti perorálních tablet dispergovatelných v ústech

Perorální tablety dispergovatelné v ústech musí vyhovovat požadavkům Českého lékopisu 2009² pro tablety ve zkouškách pro pevnost, oděr, stanovení průměrné hmotnosti, hmotnostní proměnlivosti a obsahové stejnoměrnosti. Specificky se u nich hodnotí pevnost a rozpad tablet. Pevnost tablet může v závislosti na zvoleném

postupu přípravy být nižší. Doba rozpadu tablety je Českým lékopisem stanovena do 3 minut.⁴⁶

6.4.1 Pevnost

Touto zkouškou je možno zjistit odolnost tablet proti rozdrčení za definovaných podmínek. Měří se síla potřebná k rozdrčení tablety.²

Křehkost výsledných tablet závisí na použité metodě. Velmi křehké porézní tablety vznikají při lyofilizaci. Pevnější a méně porézní tablety vznikají při metodě přímého lisování.⁴⁷

Důležitým kritériem je zajištění celistvosti tablet, když jsou klientem tlačeny skrz obal. Pro zajištění tohoto kritéria je důležitý výběr blistrového balení.⁴⁸

6.4.2 Zkouška rozpadavosti tablet

Perorální tablety dispergovatelné v ústech se rozpadají do 3 minut za použití vody R jako média.⁴⁶

6.4.3 Chut'ové hodnocení

Hodnocení chuti je důležitý kvalitativní parametr pro vyhodnocení maskování chuti jednotlivých formulací. Nejrozšířenější je hodnocení *in vivo* lidskými chuťovými pohárky, které se používá jako standardní metoda pro měření rozsahu maskování chuti.⁴⁹

Ze zvířecích modelů se používá hodnocení za pomoci krys.⁴⁹ Vnímání chuti u krys a lidí je srovnatelné.⁵⁰ Pro hodnocení *in vitro* lze použít elektronický jazyk, jehož využití je v současné době na vzestupu.⁴⁹

7 Experimentální část

Všechna měření jsem prováděla v laboratoři za konstantní teploty 20 °C (± 2 °C) a relativní vlhkosti vzduchu v laboratoři 40–65 %. Za těchto podmínek byly suroviny rovněž skladovány.

7.1 Použité suroviny

Vardenafil hydrochlorid trihydrát

Šarže: M/50312

Výrobce: POLPHARMA

Vlastnosti: Bílý nebo světle hnědý nebo žlutý prášek. Těžce rozpustný ve vodě, snadno rozpustný v ethanolu bezvodém, prakticky nerozpustný v heptanu.⁴⁶

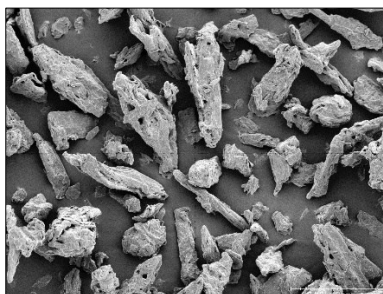
Avicel PH-101

Šarže: 9379196

Výrobce: Mingtai Chemical Co. Ltd.

Vlastnosti: Avicel PH-101 je firemní označení pro mikrokrytalickou celulosu.

Mikrokrytalická celulosa je bílý nebo téměř bílý jemný nebo zrnitý prášek. Je prakticky nerozpustný ve vodě, v acetonu, v ethanolu bezvodém, v toluenu, ve zředěných kyselinách a v roztoku hydroxidu sodného (50 g/l).⁴⁶ Kapilárním mechanismem usnadňuje průnik hydrofilních kapalin do produktu a působí rychlý rozpad tablet.⁵¹



Obr. 2: Avicel PH-101⁵²

Avicel PH-101 se skládá z částic o průměrné velikosti 50 μm a tvaru tyčinkovitých krystalů. Obsah vlhkosti se pohybuje kolem 3,0–5,0 %. Využívá se jako plnivo pro přímé lisování i vlhkou granulaci, dále jako pojivo při dražování nebo nosič pro suché extrakty.^{53,54}

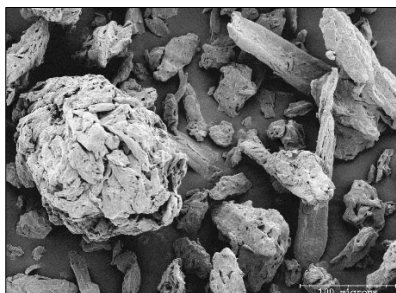
Avicel PH-102

Šarže: 010415

Výrobce: FMC Europe N. V., Belgie

Vlastnosti: Avicel PH-102 je firemní označení pro mikrokrytalickou celulosu.

Vlastnosti mikrokrytalické celulosy byly popsány výše.



Obr. 3: Avicel PH-102⁵²

Avicel PH-102 se podobně jako Avicel PH-101 může využívat při vlhké granulaci, více se však uplatňuje při přímém lisování. Průměrná velikost částic je 100 μm a přítomné aglomeráty primárních částic zlepšují sypnost materiálu. Je také vhodný k lisování velmi jemných prachů vzhledem k velikosti částic, která zlepšuje jejich průtok. Obsahuje 3,0–5,0 % vlhkosti.^{53,54}

Pearlitol® 200 SD

Šarže: E411G

Výrobce: ROQUETTE FRERERS

Vlastnosti: Mannitol patří mezi plniva. Vyskytuje se jako bílý nebo téměř bílý prášek nebo krystalky. Je snadno rozpustný ve vodě a prakticky nerozpustný v ethanolu 96 %.⁴⁶ Je mírně sladký. Jeho sladivost dosahuje asi poloviny sladivosti sacharosy.³⁷ Má negativní rozpouštěcí teplo (-30 cal/g), což vede k mírnému chladivému účinku, nereaguje v kombinaci s jinými látkami, je inertní, stabilní v suchém stavu i ve vodném roztoku i během skladování.⁵⁵

Pearlitol® SD 200 je firemní označení pro chemickou látku mannitol. Je specificky navržen pro přímo lisovatelné tablety. Dává tabletám vysokou pevnost při nízkých a středních lisovacích tlacích a umožňuje výrobu porézních perorálních tablet dispergovatelných v ústech.⁵⁵ Střední průměr velikosti částic u Pearlitol® SD 200 je 180 μm . Je vhodný pro perorální tablety dispergovatelné v ústech, žvýkáci tablety, pastilky, žvýkáci a efervescentní tablety.⁵⁶

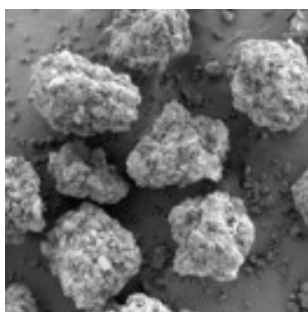
Tablettose® 80

Šarže: L1350A4004

Výrobce: MOLKEREI MEGGLE, WASSENBURG GmbH

Vlastnosti: Tablettose® 80 je firemní název pro aglomerovanou laktosu monohydrát využívanou jako plnivo pro přímé lisování tablet.⁵⁷

Lactosa monohydrát je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek. Snadno, ale pomalu se rozpouští ve vodě a je prakticky nerozpustná v ethanolu 96 %.⁴⁶ Laktosa je bez zápachu. Má slabě nasládlou chuť. Její sladivost dosahuje přibližně 15 % sladivosti sacharózy.⁵⁸



Obr. 4: Tablettose® 80⁵⁷

Tablettose® 80 je určena zejména pro přímé lisování, kombinuje sypnost hrubých krystalů laktosy a dobrou stlačitelnost jemně mleté laktosy. Mezi výhody této látky patří velmi dobrá sypnost a zhutnitelnost, nízká hygroskopicitá, vynikající stabilita, vynikající charakteristiky mísení a rychlá doba rozpadu.⁵⁷

Polyplazdone™ XL

Šarže: 0001643523

Výrobce: ISP CHEMICALS LLC

Vlastnosti: Polyplazdone™ XL je firemní název pro krosopovidon. Patří mezi superdezintegranty, jejichž vlastnosti se s výhodou používají u ODT. Krosopovidon je bílý nebo žlutobílý prášek nebo vločky. Je prakticky nerozpustný ve vodě, v ethanolu 96 % a v dichlormethanu.⁴⁶

Polyplazdone™ XL je syntetický, nerozpustný, ale rychle bobtnající, zesítený homopolymer 1-vinylpyrrolidin-2-onu.⁵⁹ Má porézní strukturu s vysoce elastickými částicemi. Při lisování dochází k jejich deformaci. Po rychlé absorpci vody kapilárním mechanismem dochází k obnovení původní struktury (částice bobtnají, dochází k objemové expanzi a desintegraci). Pokud je léčivo naabsorbované na povrchu krosopovidonu, dochází k jeho zvýšené rychlosti rozpouštění.⁶⁰

Sacharin sodná sůl

Šarže: SH011/14

Výrobce: PRODUCTOS ADITIVOS

Vlastnosti: Je bílý nebo téměř bílý krystalický prášek nebo bezbarvé krystaly, větřající na suchém vzduchu. Je rozpustný ve vodě, mírně rozpustný v ethanolu 96 %.² Sladivost má 300–500x vyšší než řepný cukr. Při konzumaci se objevuje hořká pachů. Mezinárodně se označuje jako E954.³⁵

Sacharin je extrémně stabilní a představuje tak sladidlo univerzálně použitelné v mnoha potravinářských výrobcích i pro přímou konzumaci. Je výhodné konzumovat sacharin ve směsi s jinými sladidly, protože sám má poněkud nepříjemnou kovovou dochuť.³⁵

Sukralosa

Šarže: K93447794

Výrobce: MERK-TATE & LYLE SINGAPORE Ptc.

Vlastnosti: Má přirozeně sladkou chuť.⁶¹ Sladivost má 600x vyšší než sacharosa. Je stabilní i za vysokých teplot a nepodléhá ani kyselému ani enzymové hydrolyze.³⁵

Methocel E5

Šarže: 131117460

Výrobce: SHANLONG Head Co Ltd. (JRS Pharma)

Vlastnosti: Hydroxypropylmethylcelulosa je bílý, žlutobílý nebo šedobílý prášek nebo granule. Po vysušení je hygroskopická. Je prakticky nerozpustná v horké vodě, v acetonu, v ethanolu bezvodém a toluenu, rozpouští se ve studené vodě za vzniku koloidního roztoku.² Při nízkých koncentracích může snížit požadovanou kompresní sílu během procesu vlhké granulace, což umožňuje menší opotřebení nástrojů a kompresního zařízení. Minimální koncentrace také umožňuje menší velikost tablety a použití dalších pomocných látek k regulaci jiných vlastností tablety. Methocel E5 je schopen nabídnout adhezivní vlastnosti během procesu granulace, stejně jako vynikající tvrdost tablet bez zvýšení křehkosti nebo ovlivnění uvolnění API.⁶²

Stearan hořečnatý

Šarže: 9361688

Výrobce: Peter Greven Nederland C. V.

Vlastnosti: Stearan hořečnatý je bílý nebo téměř bílý velmi jemný lehký prášek, na omak mastný. Je prakticky nerozpustný ve vodě a v ethanolu bezvodém.² Má nízkou synnou hustotu. Může být precipitovaný nebo mletý, je charakteristický slabým zápachem po kyselině stearové a svou chutí. Je na dotek mastný a snadno přilne k pokožce. V tabletách zastává funkci mazadla. Používá se v koncentracích 0,25–5,0 %. Využití nachází kromě farmaceutické technologie také v kosmetice a potravinářství.⁶³

Příchutě použité v diplomové práci

Pepermintová příchuť

Výrobce: GIVAUDAN

Vlastnosti: bílý prášek

Jahodová příchuť

Vlastnosti: bílý prášek

Malinová příchuť

Výrobce: GIVAUDAN

Vlastnosti: bílý prášek

Čokoládová příchuť

Vlastnosti: velmi světle hnědý prášek

Skořicová příchuť

Vlastnosti: bílý prášek

7.2 Použité přístroje

Váha Sartorius Extend, Sartorius AG Germany, d=0,001 g, Německo

Váha Sartorius extend, Sartorius AG Germany, d=0,01 g, Německo

Analyzátor vlhkosti



Sartorius MA 150, Sartorius AG, 37070 GOETTINGEN, Německo

Tabletovací lis výstředníkový



Styl one tablet press, S/N 206,
MEDELPHARM (IMA), Francie
Použitý software: Analis

Mísič a čerpadlo



Mísič: GLATT TMG 1/6, Glatt GmbH, Německo
Čerpadlo: 1B, 1003-R/65, Petro Gas Ausrüstungen
Berlin GmbH, Německo

Fluidní sušárna – Gea Strea -1TMPRO, GEA Pharma Systems AG, Švýcarsko

Homogenizátor (mísič)



Turbula®-T10 B, Willy A. Bachofen AG, Maschinenfabrik,
Basel, Švýcarsko

Přístroj pro zkoušku pevnosti tablet (pevnostroj)



Sotax HT 1, Sotax, Švýcarsko

Přístroj pro zkoušku rozpadu tablet (rozpadostroj)



Pharmatron DT-50, PHARMATRON, Švýcarsko

Přístroj pro zkoušku oděru tablet – friabilátor



Sotax FT2, Sotax, Švýcarsko

7.3 Použité metody

Pro přípravu ODT tablet jsem zvolila dvě metody přípravy, a to přímé lisování tabletoviny a lisování tabletoviny připravené vlhkou granulací. Pro výrobu ODT jsem použila jako účinnou látku vardenafil hydrochlorid trihydrát. Jedna tableta obsahovala 5,0 mg vardenafilu, což odpovídá 5,9 mg vardenafilu hydrochloridu trihydrátu. Hmotnost připravené tabletoviny jedné šarže byla 100,0 g. Celkem bylo připraveno 25 šarží přípravků, jejichž orientační experimentální schéma je uvedeno v Tabulce 1. Šarže tabletovin jsou označeny pořadovým číslem. Primární metodou přípravy tablet bylo přímé lisování (DC, direct compression) (šarže 01–22). Pro přípravu prvních šarží tablet (01–08) jsem nepoužila žádné sladidlo ani příchut'. Z navrženého složení šarží 01–04 jsem dle výsledků lisovacího procesu a hodnocení jakosti tablet vybrala vyhovující šarži, kterou jsem dále obměňovala. K této vybrané šarži jsem pro porovnání připravila další dvě s vyšším obsahem PolyplazdoneTM XL (šarže 05–06). Poté jsem složení obměnila přidáním Methocel E5 (šarže 07–08). V dalších šaržích jsem přidávala v různých kombinacích sladidla, příchutě a Methocel E5. Methocel E5 byl přítomný v šaržích (07–08, 16–22, 24–25). Následně jsem u vybraných šarží (23–25) provedla lisování tabletoviny připravené vlhkou granulací (WG, wet granulation).

Tabulka 1: Experimentální schéma

Šarže	Metoda	Složení			
		Plniva	HPMC	Sladidla	Příchutě
1–6	DC	+	-	-	-
7–8		+	+	-	-
9		+	-	+	-
10–15		+	-	+	+
16		+	+	+	-
17–22		+	+	+	+
23	WG	+	-	+	-
24		+	+	+	-
25		+	+	+	+

7.3.1 Sítování

Na váhu Sartorius extend d=0,01 g jsem umístila mísu se sítím s příslušnou velikostí ok a vytárovala. Váhu jsem tárovala vždy mezi jednotlivými navážkami jedné šarže. Síto s velikostí ok 1,0 mm jsem použila pro sítování všech surovin pro přímé lisování i vlhkou granulaci.

Síto s velikostí ok 0,315 mm jsem použila pro úpravu sacharinu sodné soli, sukralosy a příchutí. Každou látku síťovanou přes toto síto jsem zvlášť předem (do zásoby pro potřeby příslušných šarží) vystírala přes toto síto, uschovala v označeném uzavřeném sáčku a následně v čase potřeby prosítovala spolu s ostatními látkami přes síto o velikost ok 1,0 mm.

Síto s velikostí ok 2,0 mm jsem použila pro vystírání granulované směsi, připravované metodou vlhké granulace tabletoviny, z mísící nádoby.

Síto s velikostí ok 0,8 mm jsem použila pro sítování směsi připravované metodou vlhké granulace tabletoviny po jejím usušení ve fluidní sušárně a při následném dovažování zbylých surovin do homogenizačního kontejneru Turbula® (Polyplazdone™ XL a stearan hořečnatý).

7.3.2 Příprava tabletoviny pro přímé lisování

Homogenizaci tabletoviny určené pro přímé lisování jsem prováděla na jednodávkovém míšiči Turbula® celkem dvakrát. Rychlost otáček jsem vždy nastavila na 25 ot/min.

Navážila jsem potřebné suroviny (účinnou látku, plniva, rozvolňovadlo, podle potřeby hypromelosu, sladidla, příp. ochucovadla – viz Tabulka 1), přesypala do mísící nádoby a mísila po dobu 10 minut. Poté jsem ke směsi prosítovala stearan hořečnatý a mísila další 3 minuty. Připravené tabletoviny jsem použila pro přímé lisování tablet.

7.3.3 Příprava tabletoviny vlhkou granulací

Pro přípravu směsi vlhkou granulací jsem použila k mísení míšič Glatt TMG 1/6 s nádobou o objemu 0,5 l a čerpadlo 1B (1003-R/65) a následně míšič Turbula® při 25 ot/min.

Navážila jsem potřebné suroviny (účinnou látku, plniva, ½ množství rozvolňovadla, podle potřeby hypromelosu, sladidla, příp. ochucovadla – viz Tabulka 1). Prosítovanou směs jsem přesypala do granulační nádoby přístroje Glatt TMG 1/6. Rychlost otáčení nožů přístroje (mísícího a granulačního) lze nastavit nezávisle na sobě. Jejich rychlost jsem nastavila na 300 ot/min a nechala jsem směs mísit po dobu 2 minut.

Poté jsem nastavila rychlost obou nožů přístroje na 400 ot/min a za pomoci čerpadla jsem přidala 10 ml čištěné vody. Směs jsem mísila pouze po dobu přidávání vody. Pokud bylo potřeba u některé šarže přidat ještě čištěnou vodu, snížila jsem otáčky na 200 ot/min u míchadla a 300 ot/min u granulačního nože. Směs jsem opět míchala jen po dobu přidávání tekutiny.

Směs jsem finálně mísila po dobu 2 min. při rychlosti mísícího nože 200 ot/min a granulačního nože 300 ot/min, vyjmula z nádoby a provedla vystírání přes síto o velikosti ok 2 mm za pomoci stěrky.

Předehrála jsem fluidní sušárnu na 65°C a nasypala do ní vlhký granulát. Během sušení jsem sledovala parametry sušícího procesu (rychlost proudění vzduchu, teplota vzduchu na vstupu a výstupu a teplota produktu). Po 5 minutách jsem zastavila proces sušení, vložila vzorek směsi do analyzátoru vlhkosti a zjistila obsah vlhkosti. Směs jsem přesítovala přes síto o velikosti ok 0,8 mm a zvažila.

Během přípravy vznikly ztráty při mísení, granulaci, sušení a sítování. Provedla jsem přepoččet pro přidání Polyplazdone™ XL a stearanu hořečnatého porovnáním teoretické a skutečné hmotnosti směsi tak, aby konečný obsah byl 15 % Polyplazdone™ XL, resp. 1 % stearanu hořečnatého.

Usušenou tabletovinu jsem přenesla do homogenizačního kontejneru Turbula®. Do nádoby jsem prosítovala propočtené množství Polyplazdone™ XL a dobu mísení jsem nastavila na 5 min při 25 ot/min. Poté jsem prosítovala do kontejneru stearan hořečnatý a dobu homogenizace jsem nastavila na 3 min při 25 ot/min.

Připravené tabletoviny jsem použila pro lisování tablet.

7.3.4 Analýza vlhkosti tabletoviny

U připravené tabletoviny (směsi pro přímé lisování i směsi připravené vlhkou granulací) jsem měřila její vlhkost na sušících vahách Sartorius MA 150. Na vytárovanou jednorázovou navažovací hliníkovou mističku jsem navážila přibližně 2,00 g tabletoviny a nastavila přístroj na dobu měření 10 min při teplotě 105 °C. Zjistila jsem hmotnostní úbytek v %. Tabletovinu jsem přesypala do sáčku a označila štítkem obsahujícím název účinné látky a číslo šarže.

7.3.5 Lisování tablet

Pro lisování tablet jsem použila výstředníkový lisovací stroj StylOne a razidla typu EURO B s průměrem 6 mm. Před započatím vlastního lisování jsem provedla přípravu lisovacího stroje (příprava lisovacích trnů, matrice, nádoby na vylisované tablety, nastavení a naplnění násypky) a naprogramování lisovacího procesu v programu Analis. V softwaru jsem nastavila číslo šarže, velikost předlisovacího a lisovacího tlaku a počet tablet, který se měl vylisovat.

Lisování probíhalo při dvou kombinacích předlisovacího a lisovacího tlaku. Šarže vylisovaných tablet jsou označeny pořadovým číslem (Tabulka 1) a písmenem určujícím kombinaci sil použitých při lisování tablet. Varianta **A** odpovídala kombinaci předlisovacího tlaku 1 kN a lisovacího tlaku 5 kN. Varianta **B** odpovídala kombinaci předlisovacího tlaku 2 kN a lisovacího tlaku 7 kN.

Tablety jsem zachytávala do připravené nádoby. Následně jsem je přemístila do uzavíratelného sáčku a označila příslušným číslem šarže. V průběhu lisování jsem namátkově kontrolovala váhu tablet.

7.3.6 Kontrola jakosti tablet

Jakost tablet jsem hodnotila dle Českého lékopisu 20092. U některých zkoušek jsem použila menší množství tablet. Výsledky hodnocení jsou zaznamenány v Tabulkách 6–11.

7.3.6.1 Rozpad tablet

Pro hodnocení doby rozpadu tablet jsem použila přístroj Pharmatron DT 50. Počet zkoušených tablet od každé šarže byl 6 kusů. Objem nádoby přístroje pro experiment byl 900 ml. Před započítáním pokusu jsem nastavila termostat přístroje na $37,0 \pm 2$ °C. Po dosažení nastavené teploty jsem do každé ze šesti trubic (čistých a suchých) závěsného zařízení na košíčky vložila jednu dávkovou jednotku. Spustila jsem přístroj a udržovala teplotu v předepsaném rozmezí hodnot. Sledovala jsem zkoušku a zaznamenala čas rozpadu (v sekundách) u jednotlivých šarží. V tabulkách je uveden čas rozpadu poslední tablety ze 6 měřených tablet.

7.3.6.2 Oděr tablet

Oděr tablet jsem zkoumala za pomoci přístroje Sotax FT2 a váhy Santorius Extend d=0,001g. Experiment jsem prováděla pro 20 tablet každé šarže. Nejprve jsem zvažila hmotnost 20 tablet, které jsem poté umístila do friabilátoru. Přístroj jsem nastavila na 25 otáček za minutu a dobu otáčení na 4 min. Poté jsem tablety opět zvažila. Oděr v procentech pro příslušnou šarži vypočetl přístroj Sotax FT2 za pomoci počáteční a konečné hmotnosti tablet.

7.3.6.3 Pevnost tablet

Pro hodnocení pevnosti tablet jsem použila přístroj Sotax HT1. Měření jsem prováděla pro 4 tablety každé šarže. Na přístroji jsem nastavila příslušné číslo šarže. Do přístroje jsem tablety vkládala jednotlivě. Po změření každé tablety přístroj vyhodnotil její pevnost jako drtící sílu v kN a zobrazil ji na displeji. Ze 4 měření jedné šarže jsem vypočítala průměrnou pevnost tablet (v kN).

7.3.6.4 Hodnocení chuti tablet

Hodnocení chuti vybraných šarží tablet s účinnou látkou proběhlo subjektivně na dobrovolníku. Do úst byly tablety vkládány jednotlivě a byl hodnocen subjektivní

chuťový vjem. Od každé šarže byla hodnocena jen jedna tableta. Mezi jednotlivými hodnoceními chuti byla ústa vypláchnuta čistou vodou.

Stupnice hodnocení byla stanovena od 1 do 5, kde 1 byla nejlepší a 5 nejhorší chuť.

7.3.6.5 Disoluce

Zkoušky disoluce pro tento experiment prováděly laborantky firmy Zentiva, k. s. ve specializované laboratoři. Do této laboratoře jsem neměla umožněn přístup. Disoluce probíhala košíčkovou metodou. Mediem byla 0,1 M HCl. Hodnocení experimentu proběhlo po 5 min., 10 min., 15 min., 20 min. a 30 min. Pro tuto zkoušku byly vybrány šarže 5, 13 a 20 připravené přímým lisováním tabletoviny.

8 Výsledky

Tabulka 2: Složení tabletovin šarží 1–8 (množství mg v 1 tabletě)

Číslo šarže	1	2	3	4	5	6	7	8
Vardenafil hydrochlorid trihydrát (mg)	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9
Avicel PH-101 (mg)	25,0		25,0					
Avicel PH-102 (mg)		25,0						
Pearlitol® SD 200 (mg)			48,1	83,1	78,1	73,1	67,9	73,0
Tablettose® 80 (mg)	58,1	58,1						
Polyplazdone™ XL (mg)	10,0	10,0	20,0	10,0	15,0	20,0	15,0	15,0
Methocel E5 (mg)							10,2	5,1
Stearan hořečnatý (mg)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Tabulka 3: Složení tabletovin šarží 9–15 (množství mg v 1 tabletě)

Číslo šarže	9	10	11	12	13	14	15
Vardenafil hydrochlorid trihydrát (mg)	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9
Pearlitol® SD 200 (mg)	73,1	72,6	72,3	72,3	72,3	72,3	72,3
Polyplazdone™ XL (mg)	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Sacharin sodný (mg)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Sucralosa (mg)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Mátová příchut' (mg)		0,5					
Jahodová příchut' (mg)			0,75				
Malinová příchut' (mg)				0,75			
Pomerančová příchut' (mg)					0,75		
Čokoládová příchut' (mg)						0,75	
Skořicová příchut' (mg)							0,75
Stearan hořečnatý (mg)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Tabulka 4: Složení tabletovin šarží 16–22 (množství mg v 1 tabletě)

Číslo šarže	16	17	18	19	20	21	22
Vardenafil hydrochlorid trihydrát (mg)	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9	5,9
Pearlitol® SD 200 (mg)	62,9	62,4	62,1	62,1	62,1	62,1	62,1
Polyplazdone™ XL (mg)	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0	15,0
Methocel E5 (mg)	10,2	10,2	10,2	10,2	10,2	10,2	10,2
Sacharin sodný (mg)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Sucralosa (mg)	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5	2,5
Mátová příchut' (mg)		0,5					
Jahodová příchut' (mg)			0,75				
Malinová příchut' (mg)				0,75			
Pomerančová příchut' (mg)					0,75		
Čokoládová příchut' (mg)						0,75	
Skořicová příchut' (mg)							0,75
Stearan hořečnatý (mg)	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0

Tabulka 5: Složení tabletovin šarží 23–25 (množství mg v 1 tabletě)

Číslo šarže	23	24	25
Vardenafil hydrochlorid trihydrát (mg)	5,9	5,9	5,9
Pearlitol® SD 200 (mg)	73,1	62,9	62,9
Polyplazdone™ XL (mg)	15,0	15,0	15,0
Methocel E5 (mg)		10,2	10,2
Sacharin sodný (mg)	2,5	2,5	2,5
Sucralosa (mg)	2,5	2,5	2,5
Mátová příchut' (mg)			0,5
Stearan hořečnatý (mg)	1,0	1,0	1,0

Tabulka 6: Vlastnosti tablet šarží 3A a 3B

Číslo šarže	3A	3B
Vlhkost (%)	3,20	3,20
Hmotnost tablety (g)	0,103	0,101
Pevnost tablet (kN)	87,00	68,50
Rozpad (s)	26	41
Oděr (%)	0.00	0.54

Tabulka 7: Vlastnosti tablet šarží 4–6

Číslo šarže	4A	4B	5A	5B	6A	6B
Vlhkost (%)	3,78	3,78	2,18	2,18	2,17	2,17
Hmotnost tablety (g)	0,104	0,100	0,102	0,097	0,101	0,099
Pevnost tablet (kN)	83,00	80,50	73,50	85,25	63,00	60,50
Rozpad (s)	15	34	16	28	18	42
Oděr (%)	0,10	0,10	0,24	0,00	0,15	0,20
Chut'			5			

Tabulka 8: Vlastnosti tablet šarží 9–15

Číslo šarže	9B	10B	11B	12B	13B	14B	15B
Vlhkost (%)	2,27	2,27	2,15	2,09	1,57	2,46	2,20
Hmotnost tablety (g)	0,100	0,101	0,101	0,099	0,099	0,100	0,100
Pevnost tablet (kN)	129,00	116,75	110,75	116,50	92,00	112,25	113,50
Rozpad (s)	45	40	33	42	35	37	33
Oděr (%)	0,49	0,25	0,20	0,15	0,15	0,25	0,25
Chut'	3						

Tabulka 9: Vlastnosti tablet šarží 7–8

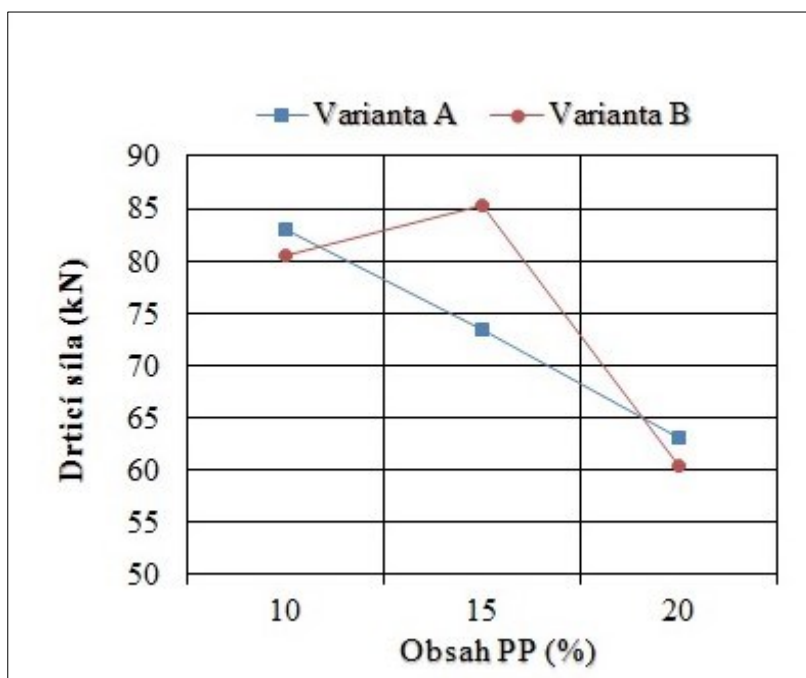
Číslo šarže	7A	7B	8A	8B
Vlhkost (%)	2,40	2,40	2,32	2,32
Hmotnost tablety (g)	0,101	0,100	0,099	0,099
Pevnost tablet (kN)	71,75	76,00	80,50	113,00
Rozpad (s)	28	42	20	27
Oděr (%)	0,10	0,15	0,05	0,01
Chuť	4			

Tabulka 10: Vlastnosti tablet šarží 16–22

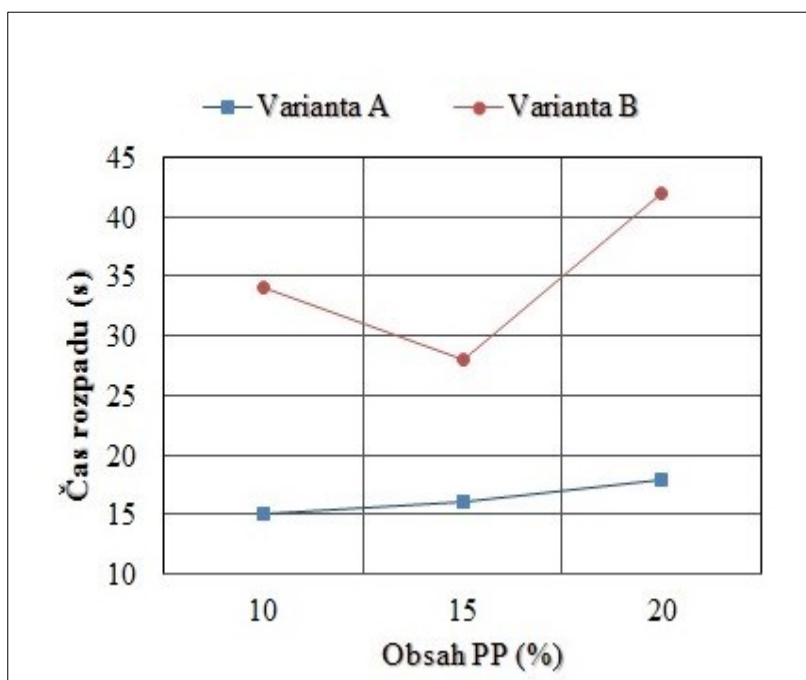
Číslo šarže	16A	17A	18A	19A	20A	21A	22A
Vlhkost (%)	2,40	2,48	2,15	2,99	2,11	2,70	2,66
Hmotnost tablety (g)	0,101	0,101	0,102	0,101	0,102	0,101	0,102
Pevnost tablet (kN)	80,75	67,75	79,00	77,75	71,00	78,50	73,25
Rozpad (s)	30	35	32	38	30	29	31
Oděr (%)	0,30	0,30	0,25	0,15	0,34	0,25	0,24
Chuť	2,5	1	2		2	3	1,5

Tabulka 11: Vlastnosti tablet šarží 23–25

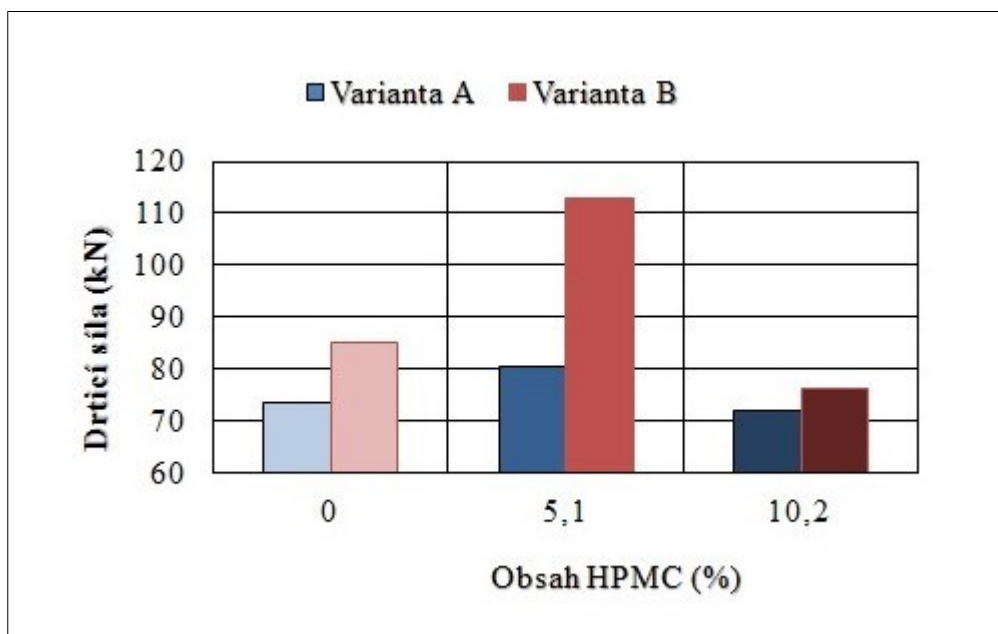
Číslo šarže	23A	24A	25A
Vlhkost (%)	1,25	1,95	4,46
Hmotnost tablety (g)	0,101	0,102	0,099
Pevnost tablet (kN)	111,00	79,00	79,75
Rozpad (s)	28	40	47
Oděr (%)	0,05	0,15	0,35
Chuť	4	3	1,5



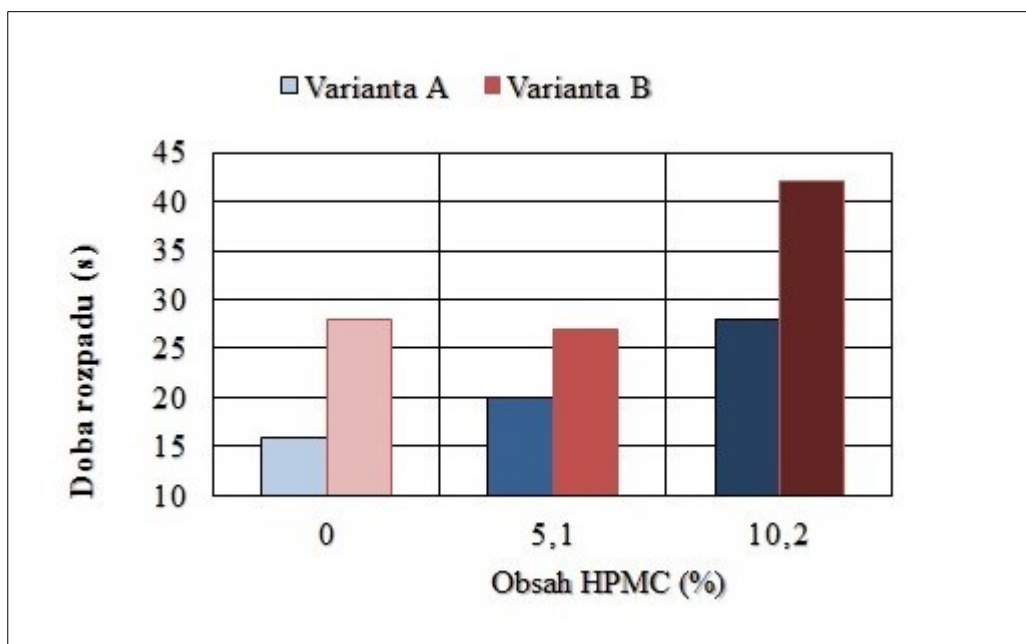
Obr. 5: Vliv obsahu krosopovidonu (PP) na pevnost tablet při kombinaci lisovacích sil A (1 kN, 5 kN) nebo B (2 kN, 7 kN) (šarže 4, 5, 6)



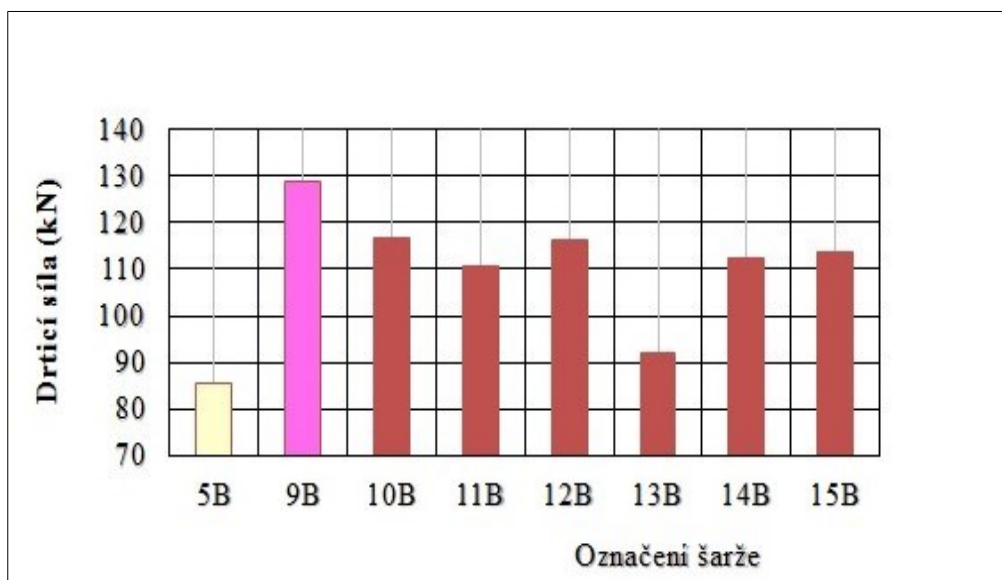
Obr. 6: Vliv obsahu krosopovidonu (PP) na dobu rozpadu tablet při kombinaci lisovacích sil A (1 kN, 5 kN) nebo B (2 kN, 7 kN) (šarže 4, 5, 6)



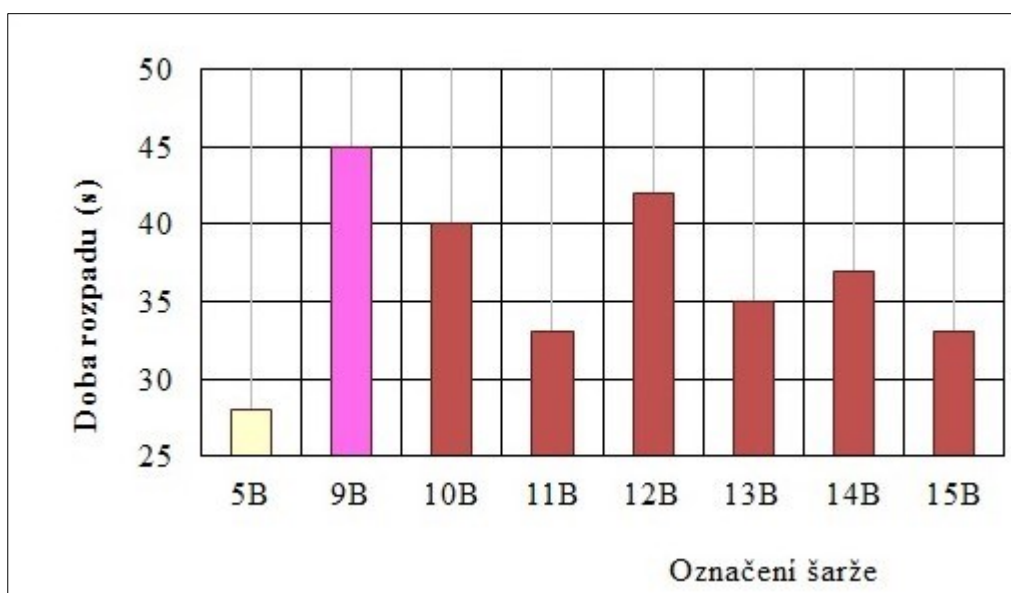
Obr. 7: Vliv obsahu HPMC v koncentraci 0 % (šarže 5), 5,1 % (šarže 8), 10,2 % (šarže 7) na pevnost tablet při kombinaci lisovacích sil A (1 kN, 5 kN) nebo B (2 kN, 7 kN)



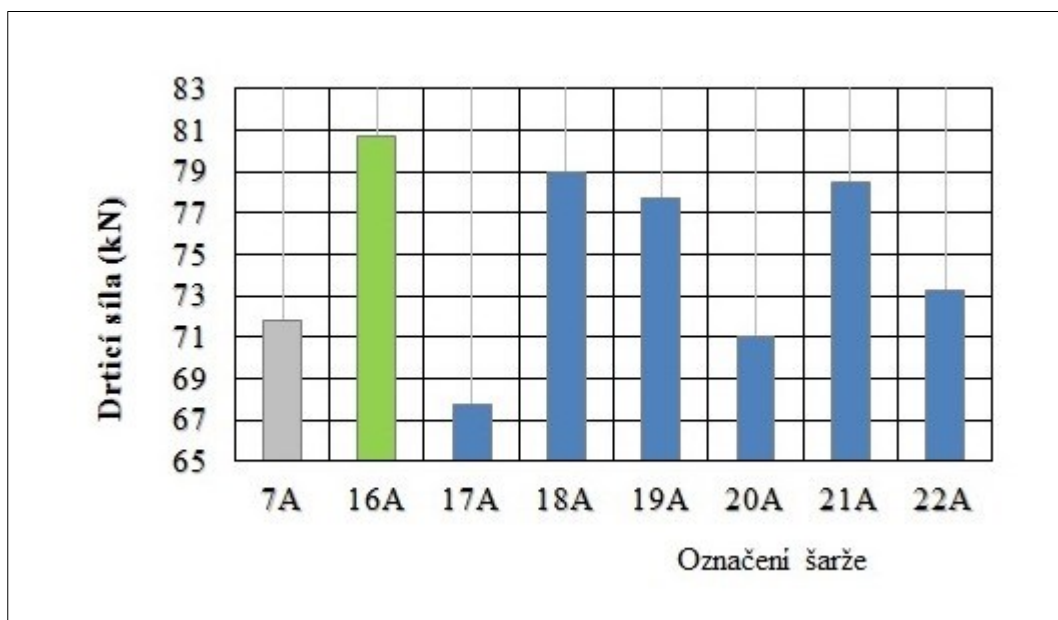
Obr. 8: Vliv obsahu HPMC v koncentraci 0 % (šarže 5), 5,1 % (šarže 8), 10,2 % (šarže 7) na dobu rozpadu tablet při kombinaci lisovacích sil A (1 kN, 5 kN) nebo B (2 kN, 7 kN)



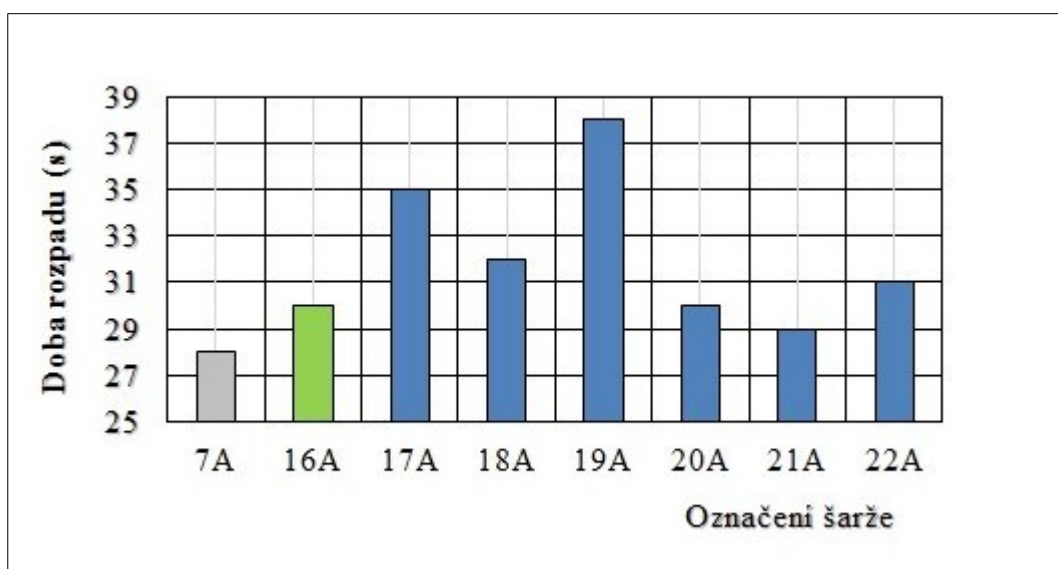
Obr. 9: Vliv obsahu sladidel a příchutí na pevnost tablet při kombinaci lisovacích sil B (2 kN, 7 kN)



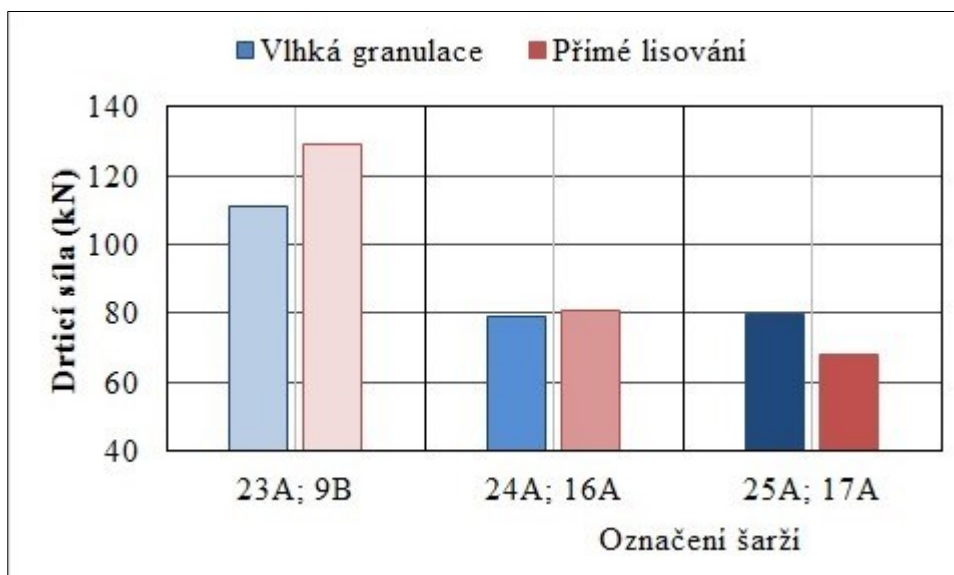
Obr. 10: Vliv obsahu sladidel a příchutí na dobu rozpadu tablet při kombinaci lisovacích sil B (2 kN, 7 kN)



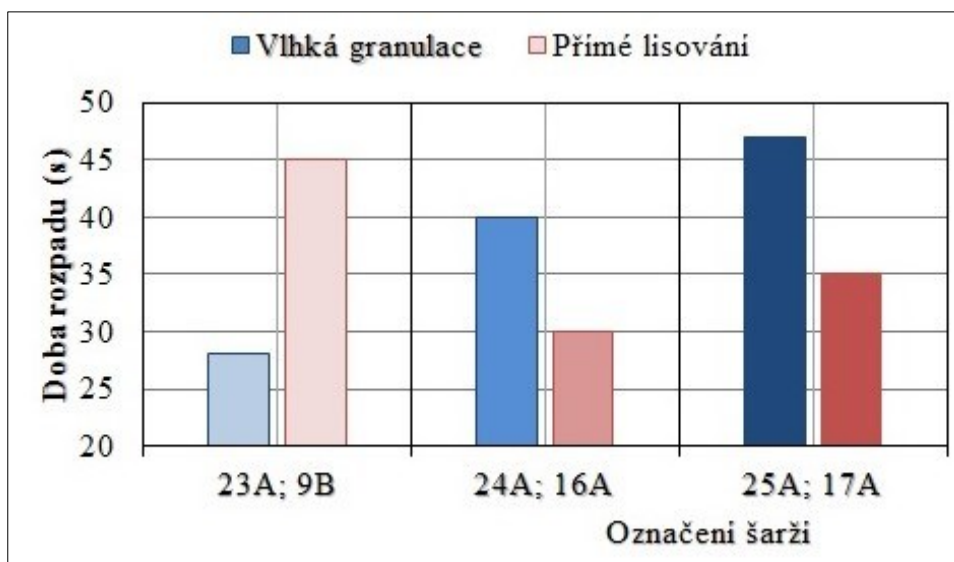
Obr. 11: Vliv obsahu sladidel a příchutí na pevnost tablet při přítomnosti 10,2 % HPMC a kombinaci lisovacích sil A (1 kN, 5 kN)



Obr. 12: Vliv obsahu sladidel a příchutí na dobu rozpadu tablet při přítomnosti 10,2 % HPMC a kombinaci lisovacích sil A (1 kN, 5 kN)



Obr. 13: Vliv metody přípravy tabletoviny na pevnost tablet s různým složením při použití lisovacích sil A (1 kN, 5 kN) (šarže 9 ve variantě B; 2 kN, 7 kN)



Obr. 14: Vliv metody přípravy tabletoviny na dobu rozpadu tablet s různým složením při použití lisovacích sil A (1 kN, 5 kN) (šarže 9 ve variantě B; 2 kN, 7 kN)

9 Diskuse

Perorální tablety dispergovatelné v ústech jsou vhodnou alternativou pro pacienty, kterým z různých důvodů nevyhovuje polykat tablety celé. ODT musí splňovat obecné požadavky pro tablety a specifické podmínky určené pro perorální tablety dispergovatelné v ústech dle Českého lékopisu 2009². Tyto tablety se musí po vložení do ústní dutiny rozpadnout do 3 min bez nutnosti zapíjení. Z důvodu jejich rozpadu v ústech musí být pro uživatele chutné a nesmí se rozpadat na velké částice, které by mohly dráždit v krku.

V této práci jsem se zaměřila na formulaci ODT s léčivou látkou a maskování její hořké chuti. Obměnou složení a různými postupy přípravy tabletoviny jsem chtěla docílit chutných tablet vyhovujících požadavkům Českého lékopisu 2009². Celkem jsem připravila 25 druhů tabletoviny, které jsem vylisovala, a hodnotila jejich vlastnosti. Ve všech šaržích byl použit krospovidon (PolyplazdoneTM XL) jako rozvolňovadlo. Šarže 01–22 jsou vyrobeny přímým lisováním tabletoviny. Šarže 23–25 jsou vyrobeny za pomoci vlhké granulace a následného lisování tabletoviny. Lisování bylo realizováno při dvou kombinacích předlisovací a lisovací síly označených jako A nebo B. Byla hodnocena vlhkost tabletoviny (%), hmotnost 1 tablety (g), pevnost (kN), rozpad (s), oděr (%) a chuťové vlastnosti (ve škále 1–5). Výsledky práce jsou shrnuty v tabulkách, jejichž komentář je v diskuzi uspořádán podle logických návazností experimentu.

9.1 Výběr vhodných plniv

9.1.1 Šarže 1–3

Šarže 1A, 1B, 2A a 2B, které byly složeny (Tabulka 2) z tradičních farmaceutických přímo lisovatelných plniv – laktosy (Tablettose® 80), mikrokrytalické celulosy (Avicel PH-101 nebo Avicel PH-102), mannitolu (Pearlitol® SD 200) a rozvolňovadla (PP, PolyplazdoneTM XL) se na tabletovacím lisu nepodařilo vylisovat z důvodu špatné sypnosti a nerovnoměrného plnění matric. Byla u nich hodnocena pouze procentuální vlhkost tabletoviny, která byla v rozmezí 3,2–5,8 %.

Kombinací Avicel PH-101 a Pearlitol® SD 200 (Tabulka 2; šarže 3A a 3B) získala tabletovina lepší lisovatelnost a tablety bylo možné připravit. Doba rozpadu tablet byla

ovlivněna lisovacím tlakem; šarže 3A se rozpadla během 26 s, zatímco 3B během 41 s (Tabulka 6).

Přestože tablety vyhověly požadavkům lékopisu, s těmito šaržemi jsem dále nepracovala a složení bylo dále modifikováno za použití mannitolu a rozvolňovadla, příp. s přidavkem hypromelosity (HPMC, Methocel E5).

9.1.2 Šarže 4–6

Šarže 4–6 byly lisovány za pomoci předlisovacích a lisovacích tlaků v kombinacích **A** a **B**. Tyto formulace byly navrženy bez obsahu sladidel či příchutí (Tabulka 2) jako výchozí šarže pro porovnání vlastností tablet obsahujících kombinaci mannitolu a rozvolňovadla, z nichž krospovidon (PP) měl měnící se procentuální obsah v rozmezí 10–20 %.

Jak je patrné z Tabulky 7, měly tyto šarže krátkou dobu rozpadu. Pro lisovací síly A v rozmezí 15–18 sekund a pro lisovací síly B v rozmezí 28–42 sekund při vyhovující pevnosti tablet v rozmezí 63,00–83,00 kN pro kombinaci A a 60,50–85,25 kN pro kombinaci B.

Množství PP ovlivňuje dobu rozpadu i pevnost tablet, jak ilustruje Obr. 5 a 6.

Obrázek 5 znázorňuje vliv obsahu PP v koncentracích 10 % (šarže 4), 15 % (šarže 5), a 20 % (šarže 6) a kombinace lisovacích sil A nebo B na drticí síle. Se stoupajícím procentuálním obsahem PP klesá při použití varianty A síla nutná k rozdrcení tablet. Při použití lisovacích sil ve variantě B byla zjištěna nejvyšší pevnost formulace 5B obsahující 15 % PP.

Obrázek 6 znázorňuje vliv obsahu krospovidonu (PP) v koncentracích 10–20 % a kombinace lisovacích sil A nebo B na dobu rozpadu pro výše uvedené šarže 4–6. Při použití lisovacích sil ve variantě A se se stoupající koncentrací PP v tabletě doba rozpadu tablet mírně prodlužovala. Při použití lisovacích sil ve variantě B byl nejdelší čas pro rozpad tablet zaznamenán u formulace 6B.

Při porovnání Obr. 5 a 6 je zřejmé, že pro navržené formulace nebyla přímá souvislost mezi pevností a dobou rozpadu, což je patrné především pro šarže 4 a 6.

Tablety formulace 5B vykazovaly při porovnání se šaržemi 4B a 6B krátkou dobu rozpadu při vysoké síle nutné k jejich rozdrcení.

Při porovnání vlastností šarží 3 (Tabulka 6) s formulací 6 (Tabulka 7), lišící se procentuálním obsahem Avicel PH-101 v tabletě (Tabulka 2), byla zaznamenána

u formulace 3 při lisovacích silách A větší síla nutná k rozdrčení a delší čas rozpadu tablety. Tablety formulací 3B a 6B vykazovaly podobnou dobu rozpadu. Rozdíl drticích sil nebyl ve variantě B tolik výrazný. Se změnou složení tabletovin bylo dosaženo méně pevných tablet s kratší dobou rozpadu.

Tablety vyhověly požadavkům Českého lékopisu 2009². Pro další experimenty byla vybrána šarže 5.

9.1.3 Šarže 9–15

Šarže 9–15 byly lisovány za pomoci jedné kombinace předlisovacího a lisovacího tlaku, a to v kombinaci **B**. Složení šarží 9–15 (Tabulka 3) vychází z šarže 5 (Tabulka 2) s cílem zjistit, jaký dopad na vlastnosti tablet bude mít přídavek sladidel (sacharin sodný, sucralosa) a příchutí. Bylo použito 6 různých příchutí: mátová, jahodová, malinová, pomerančová, čokoládová a skořicová. Šarže 9B neobsahuje příchutě a slouží jako referenční. Vlastnosti tablet šarží 9–15 jsou uvedeny v Tabulce 8.

Obr. 9 a 10 ilustrují vliv složení tablet na drticí sílu (pevnost tablet) a dobu rozpadu. Oproti formulaci 5B, přídavek sladidel ve formulaci 9B přispívá k prodloužení doby rozpadu tablety a významně zvyšuje pevnost. Formulace 9B měla přitom paradoxně přibližně stejně vysoký oděr (Tabulka 8). Přidání příchutě pevnost tablet i dobu rozpadu snižuje, což je zřejmé z porovnání šarží 9 a šarží 10–15. Snížení drticí síly bylo nejvýraznější u formulace 13 (pomerančová příchut'). Nejrychleji se rozpadaly tablety šarží 11 a 15 (jahodová, resp. skořicová příchut').

Zaznamenané skóre při hodnocení chuti ukazuje, že tablety šarže 9B byly chutnější než 5B.

Všechny tablety vyhovovaly požadavkům Českého lékopisu 2009².

Složení formulace šarže 9 bylo použito při porovnání vlastností tablet připravených za pomoci vlhké granulace tabletovin.

9.1.4 Šarže 7–8

Šarže 7–8 byly lisovány za pomoci předlisovacích a lisovacích tlaků v kombinacích **A** a **B**. Tyto formulace byly navrženy bez obsahu sladidel a příchutí s přídavkem Methocel E5 (Tabulka 2) s cílem zjistit, jaký dopad na vlastnosti tablet bude mít přídavek HPMC v koncentracích 5,1–10,2 % (pro další diskuzi zjednodušeno na 5 nebo 10 %). Vlastnosti tablet jsou uvedeny v Tabulce 9.

Při porovnání výsledků hodnocení tablet připravených ze šarže 7 a 8 (Tabulka 9) vyplývá, že tablety s obsahem 5 % HPMC vykazovaly vyšší pevnost a rychlejší rozpad u varianty A i B, než tablety s obsahem 10 % HPMC.

Obrázek 7 a 8 porovnává vlastnosti tablet šarže 5 stejného složení (Tabulka 7), ale neobsahující HPMC, s vlastnostmi šarží 7 a 8 obsahující HPMC v koncentracích 10 %, resp. 5 %. Jak ilustrují obrázky, množství HPMC ovlivňuje dobu rozpadu i pevnost tablet. Nejvyšší pevnost měly tablety s 5 % HPMC. Doba rozpadu byla ovlivněna lisovacím tlakem. U varianty A se doba rozpadu lineárně prodlužovala se zvyšujícím se obsahem HPMC. Pro kombinaci lisovacích sil B bylo pozorováno prodloužení z méně než 30 sekund na více než 40 sekund pro šarži 7B obsahující 10 % HPMC.

Oděr tablet byl minimální. Tablety vyhovovaly požadavkům Českého lékopisu 20092. Lze konstatovat, že kombinace mannitolu a HPMC v ODT se jevila jako výhodná. Při senzorickém hodnocení chuti chutnala nejlépe šarže 7, získala také vyšší skóre, než šarže 5. Přítomnost HPMC v tabletovině ovlivňuje chutnost tablet pozitivně, což je obvyklý efekt polymerních přísad.⁶⁴

Pro další experimenty se sladidly a příchutěmi byla vybrána šarže 7 obsahující 10 % HPMC.

9.1.5 Šarže 16–22

Šarže 16–22 byly lisovány za pomoci jedné kombinace předlisovacího a lisovacího tlaku, a to v kombinaci A. Návrh složení šarží 16–22 (Tabulka 4) vychází ze šarže 7 (Tabulka 2) s cílem zjistit, jaký dopad na vlastnosti tablet bude mít přidavek sladidel a příchutí. Vlastnosti tablet šarží 16–22 jsou uvedeny v Tabulce 10.

Obrázek 11 a 12 porovnává vlastnosti šarží obsahující stejné procento HPMC v tabletě (10 %) s obměněným složením (sladidla, příchutě). Formulace 7A neobsahuje sladidla ani příchutě (Tabulka 2), slouží k porovnání. Šarže 16A neobsahuje příchutě, pouze sladidla (Tabulka 4), a slouží jako referenční. Pokud porovnáme výsledky šarže 16A (Tabulka 10) s výsledky 7A (Tabulka 9), uvidíme vyšší pevnost, prodloužení doby rozpadu a mírně zvýšený oděr formulace tablet se sladidly. Přidání sladidel do formulace zlepšuje chuť tablet. Přidavek sladidel a příchutí ovlivňuje rozpad jen mírně, hodnoty kolísají v rozmezí cca 10 sekund. Nejdelší dobu rozpadu měly tablety ze šarže 19A (malinová příchutě). Rovněž pevnost se změnila jen mírně,

nejvýznamnější vliv měla mátová příchut' v šarži 17A. Nejvyšší oděr byl naměřen u formulace 20A (přibližně 0,34 %, pomerančová příchut').

Přes drobné rozdíly ve vlastnostech všechny tablety vyhovují požadavkům Českého lékopisu 20092. Z výsledků (Tab. 10) se nabízí jako nejvýhodnější šarže 17A, 18A, 20A a 22A.

Složení formulací šarží 16 a 17 bylo použito v dalších experimentech – při přípravě tabletoviny vlhkou granulací.

9.1.6 Šarže 23–25

Šarže 23–25 (složení viz Tab. 5) byly připraveny metodou vlhké granulace a lisovány za pomoci jedné kombinace předlisovacího a lisovacího tlaku v kombinaci A. Výsledky hodnocení tablet jsou uvedeny v Tabulce 11. Šarže 23 je variantou šarže 9, rozdíl je ve využití jiného postupu přípravy (přímá komprese vs. vlhká granulace). Šarže 24 (varianta formulace 16) obsahuje navíc přídavek HPMC a šarže 25 (varianta formulace 17) mátovou příchut'.

Obr. 13 a 14 znázorňuje porovnání vlastností tablet o stejném složení, ale rozdílném postupu přípravy tabletoviny. Formulace 23A (Tabulka 11) a 9B (Tabulka 8) nelze přímo porovnat vzhledem k použití různých kombinací předlisovacích a lisovacích sil A a B. Vliv metody přípravy můžeme porovnat u tablet dvojic šarží 24A (Tabulka 11) vs. 16A (Tabulka 10) a 25A (Tabulka 11) vs. 17A (Tabulka 10). Tablety připravené vlhkou granulací tabletoviny měly delší dobu rozpadu. Tablety formulace 24A byly nepatrně méně pevné oproti šarži 16A. U šarží 25A došlo k nárůstu pevnosti oproti 17A.

Na pevnost tablety a dobu jejího rozpadu mělo u šarží 23–25 přidání hypromelosy a mátové příchutě velký vliv. Tablety bez hypromelosy a příchutí (šarže 23) byly výrazně pevnější a měly kratší dobu rozpadu. Přidání hypromelosy a příchutě (šarže 24–25) ovlivňovalo dobu rozpadu negativně (prodloužení), pevnost tablet se snížila. Tablety připravené metodou lisování tabletoviny připravené vlhkou granulací měly při subjektivním hodnocení nepatrně horší chuť.

9.2 Disoluce

Po provedení experimentu bylo po 5 minutách uvolněno více než 97 % léčiva.

Po 30 minutách disolvovala z 98 % šarže obsahující HPMC, sladidla a příchutě (šarže 20). Formulace obsahující sladidla a příchut' disolvovala z 99 % (šarže 13). Ze 100 % disolvovala během zkoušení pouze šarže 5 neobsahující sladidla, příchut' a HPMC.

10 Závěry

Výsledky této experimentální práce je možné shrnout do následujících závěrů:

1. Obecné závěry

- Vlhkost připravených tabletovin se u většiny šarží pohybovala pod 4 %.
- Tablety lisované při použití vyššího předlisovacího a lisovacího tlaku v kombinaci B (2 kN, resp. 7 kN) vykazovaly delší dobu rozpadu a vyšší pevnost (kromě šarže 4 a 6).
- Všechny připravené perorální tablety dispergovatelné v ústech vykazovaly dostatečnou mechanickou pevnost, oděr a rozpad vyhovující požadavkům Českého lékopisu 2009².
- Tablety připravené vlhkou granulací tabletoviny mají delší dobu rozpadu oproti tabletám vzniklým přímým lisováním tabletoviny. Šarže obsahující HPMC a sladidla má nepatrně vyšší pevnost při použití přímého lisování tabletoviny. Formulace obsahující HPMC, sladidla a příchutě měla vyšší pevnost při použití tabletoviny připravené metodou vlhké granulace.
- Nebyl zaznamenán vliv pomocných látek na oděr tablet. Oděr byl vždy vyhovující.

2. Vliv přísavky rozvolňovačů a hypromelosy

- Při vyšší koncentraci krospovidonu a použití nižšího předlisovacího a lisovacího tlaku v kombinaci A (1 kN, resp. 5 kN) se pevnost tablet snižuje a doba rozpadu prodlužuje.
- Při vyšší koncentraci HPMC, při kombinaci tlaků A i B, se pevnost tablet snižovala, zatímco doba rozpadu tablet se prodlužovala.
- Tablety obsahující zároveň hypromelosu, sladidla a příchutě byly ve většině případů subjektem hodnoceny jako chutnější.
- Hypromelosa prodlužuje dobu rozpadu při použití obou metod přípravy tabletoviny.

3. Vliv korigencí chuti

- Při přítomnosti sladidel v tabletovině vzrůstá pevnost a prodlužuje se doba rozpadu tablet. U formulací neobsahujících HPMC je rozdíl výraznější. Tableta nemusí být umístěna ve speciálním blistru.
- Při kombinaci sladidel a příchuti v tabletovině pevnost tablet nepatrně klesá. Doba rozpadu se nepatrně zkracuje u šarží bez obsahu HPMC. U formulací s HPMC došlo u většiny šarží k prodloužení doby rozpadu (do 8 s).

4. Vliv metody přípravy tabletoviny

- Tablety připravené vlhkou granulací tabletoviny měly oproti tabletám připraveným přímým lisováním delší dobu rozpadu. Pevnost tablet se nepatrně snížila u šarže 24A (HPMC, sladidla). Síla potřebná k rozdrčení tablet se zvýšila u formulace 25A (HPMC, sladidla, příchut').
- Tablety připravené vlhkou granulací tabletoviny měly oproti tabletám připraveným přímou kompresí tabletoviny subjektivně horší chuť.

11 Použitá literatura

- ¹ COUNCIL OF EUROPE, EUROPEAN PHARMACOPOEIA COMMISSION; *European Pharmacopoeia*, 6th edition, 2007, Strasbourg: Council Of Europe, s. 3308, ISBN: 9789287160546
- ² LÉKOPISNÁ KOMISE MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ ČESKÉ REPUBLIKY, *Český lékopis*, 2009, Praha: Grada Publishing, s. 3968, ISBN 978-80-247-2994-7
- ³ BANKER GS, RHODES CT. *Modern Pharmaceutics*; 4th edition, 2002, New York and Basel: Marcel Dekker Inc., s. 864, ISBN: 0-8247-0674-9
- ⁴ McLAUGHIN R (Zydis): *Oral dispersion tablet technology* (přednáška), konference Pharmaceutical preformulation and modified release oral drug delivery technology, ZENTIVA, Praha, 2006
- ⁵ HEINING R., WEIMANN B., DIETRICH H., BÖTTCHER M. F., *Pharmacokinetics of a New Orodispersible Tablet Formulation of Vardenafil*: Clin. Drug Investing, 2011, 31(1), s. 27-41, ISSN: 1179-1918 (online)
- ⁶ KREJZOVÁ, E., BĚLOHLAV, Z.: *Maskování chuti účinných látek u orálně dispergovatelných tablet*: Chemické listy 2014, 108 (1), s. 17-24, ISSN 1213-7103
- ⁷ LIEBERMAN H.A., LACHMAN L., SCHWARZ J.B.: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*; 2nd edition, Volume 3, 1990, New York, New York and Basel: Marcel Dekker Inc., s. 497., ISBN 0-8247-8300-X
- ⁸ RABIŠKOVÁ M., VETCHÝ D.: *Orálně dispergovatelné tablety*: Praktické lékárenství, farmaceutická technologie, 2007, 3 (4), s. 181-183, ISSN: 1801-2434
- ⁹ BUCK M. L., *Alternative forms of oral drug delivery for pediatric patients*, The Medscape Journal of Medicine, Pediatric Pharmacotherapy, 2013, 19(3), s. 1-6, ISSN: 1934-1997
- ¹⁰ DOBETTI L., *Fast-Melting Tablets: Developments and Technologies*, 31. 8. 2001 http://images.alfresco.advanstar.com/alfresco_images/pharma/2014/08/22/e45df9c6-e7d5-4588-8f1d-94c924c72ff9/article-5137.pdf
- ¹¹ YUNXIA B., Yonezawa Y., Sunada H.: *Rapidly disintegrating tablets prepared by the wet compression method: mechanism and optimization*, Journal of Pharmaceutical Sciences, 1999, 88(10), s. 1004-1010, ISSN: 1520-6017

-
- ¹² BADGUJAR BP, MUNDADA AS. *The technologies used for developing orally disintegrating tablets: a review.*: Acta Pharmaceutica, 2011, 61 (2), s. 117-139, ISSN: 18469558
- ¹³ GAJDZIOK J., RABIŠKOVÁ M.: *Orálně dispergovatelné lékové formy a technologie jejich výroby*, Česká a Slovenská farmacie, 2010, 59(6), s. 251- 255, ISSN 1805-4439
- ¹⁴ CIMA LABS INC. (firemní literatura – online): OraSolv®, 7. 11. 2016
<http://www.cimalabs.com/technology/orasolv.aspx>
- ¹⁵ CIMA LABS INC. (firemní literatura – online): *Durasolv® and OraSolv® Orally Disintegrating Tablet Technologies*, 10. 11. 2016
<http://www.cimalabs.com/assets/DuaOraWord1.pdf>
- ¹⁶ KOMÁREK P., RABIŠKOVÁ M.: *Technologie léků*, 3. vydání, Praha: Galén, 2006, s. 399, ISBN: 8072624237
- ¹⁷ CATALENT (firemní literatura – online): *Zydis Fast Dissolve Technology Platform*, 7. 11. 2016.
<http://www.catalent.com/index.php/offering/A-Z-Offerings/zydis>
- ¹⁸ ALLEN L. V., WANG B., DAVIS J. D.: Patent No: US 5807576 A, Sept. 15, 1998
- ¹⁹ TABARE R ACOSTA-CUELLO, OUNALI A.: Patent No: US 5807578 A, Sept. 15, 1998
- ²⁰ SEAGER H.: *Drug-delivery Products and the Zydis Fast-dissolving dosage form*, Journal of Pharmacy and Pharmacology, 1998, 50(4), s. 375-382, ISSN: 2042-7158
- ²¹ VŠCHT – online literatura: *Lékové formy*, 5. 3. 2017
<http://uchpel.vscht.cz/files/uzel/0022888/lekoveformy1.ppt>
- ²² WILLY A. BACHOFEN AG MASCHINENFABRIK (firemní literatura – online): *Mixer – Turbula®*, 9. 11. 2015
<http://www.wab.ch/en/mischer/turbula.html>
- ²³ WILLY A. BACHOFEN AG MASCHINENFABRIK (firemní literatura – online): *Mixer – Turbula®*, 24. 2. 2017
http://www.wab.ch/fileadmin/redaktion/downloads/Datenblatt_/EN_Turbula_Datash eet.pdf

-
- ²⁴ CHALABALA M., et al.: *Technologie léků*, 2. vyd., 2006, Praha: Galén, s. 402, ISBN 80-7262-128-9
- ²⁵ PHARMINFO.CZ (online) – *Výroba a hodnocení tablet*, 5. 3. 2017
https://www.pharminfo.cz/technologie/vyroba_a_hodnoceni_tablet
- ²⁶ VŠCHT – online literatura: *Tablety*, 1. 3. 2017
http://tresen.vscht.cz/kot/wp-content/uploads/Tabletov%C3%A1n%C3%AD_2014-podklady-3x2.pdf
- ²⁷ NOVÁKOVÁ, P.: *Studium vlastností výlisků ze Silicifikovaných mikrokrytalických celulóů*. Diplomová práce, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové, 84 s.
- ²⁸ Moučková E.: *Studium vlastností tablet ze směsného suchého pojiva na bázi přímo lisovatelného škrobu a laktosy*. Rigorózní práce. 2006. Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové, Hradec Králové, s. 86
- ²⁹ VŠCHT – Inženýrství chemicko-farmaceutických výrob – online literatura: *Úprava velikosti částic – vlhká granulace, fluidní granulace*, 23. 11. 2016
<http://tresen.vscht.cz/kot/wp-content/uploads/2010/zvetsovani-velikosti-castic-granulace/2010-04-zvetsovani-velikosti-castic-granulace-3x2.pdf>
- ³⁰ PHARMINFO.CZ (online) – *Granulát*, 1. 3. 2017
<https://www.pharminfo.cz/technologie/granulat>
- ³¹ SOHI H., SULTANA Y., KHAR R. K.: *Taste Masking Technologies in Oral Pharmaceuticals: Recent Developments and Approaches*, Drug Development and Industrial Pharmacy, 2004, 30 (5), Pages 429-448, Online ISSN 1520-5762 (online)
- ³² FU Y., YANG S., JEONG S. H., KIMURA S., PARK K.: *Orally Fast Disintegrating Tablets: Developments, Technologies; Taste-Masking and Clinical Studies*, Critical review in therapeutic drug carrier systems, 2004, 21(6), s. 44, ISSN 0743-4863
- ³³ DOUROUMIS D.: *Orally disintegrating dosage forms and taste-masking technologie*; 2010, Expert Opinion on Drug delivery, 2011, 8(5), Pages: 665-675, ISSN: 17447593 (online)

-
- ³⁴ POKHARKAR V. B., KSHRISAGA S. J., FATIMA L.: *Taste Masking of Pharmaceuticals*, 9. 10. 2016
<http://Www.Pharmainfo.Net/Reviews/Taste-Masking-Pharmaceuticals>
- ³⁵ ČOPÍKOVÁ J. MORAVCOVÁ J., WIMMER Z., OPLETAL L., LAPČÍK O., DRAŠAR P.: *Náhradní sladidla*, Chemické listy 2013, 107(11), s. 867-874, ISSN 0009-2770
- ³⁶ BATES, C. J., NELSON, M., ULJASZEK S. J.: *Human Nutrition*, 11th edition, 2005, Churchill Livingstone Elsevier, s. 743, ISBN: 0443073562
- ³⁷ CHALLA R., AHUJA A., ALI J., KHAR R. K.: *Cyclodextrins in drug delivery: An updated review*, American Association of Pharmaceutical Scientists Pharm. Sci. Tech., 2005, 6(2), E329- E357, ISSN: 1530-9932 (online)
- ³⁸ MOZADA R. F.: Patent No: EP0219458A2, April 22, 1987
- ³⁹ MORELLA A. M., PITMAN I. H., HEINICKE G. W.: Patent No: US 6197348B1, March 6, 2001
- ⁴⁰ AVARI J. G., BHALEKAR M.: *Cation exchange resin for taste masking and rapid dissolution of sparfloxacin*, leden 2004, (10. 9. 2016)
https://www.researchgate.net/publication/291454577_Cation_exchange_resins_for_taste_masking_and_rapid_dissolution_of_sparfloxacin
- ⁴¹ HUTTUNEN K. M., RAUNIO H., RAUTIO J.: *Prodrugs – from Serendipity to Rational Design*, Pharmacological reviews, 2011, 63(3), s. 750-771, ISSN 00316997
- ⁴² UPOL – online literatura: NENCKA R.: *Biotrend – Základní principy vývoje nových léčiv OCH/ZPVNL*, ZS 2012/2013, přednáška, 24. 11. 2016
<http://www.bioorganickachemiesite.upol.cz/site/wp-content/uploads/2013/12/ZPVNL1-2013.pdf>
- ⁴³ LACHMAN L., LIEBERMAN H. A., KANIG J. L.: *The theory and practice of industrial pharmacy*, 3.vyd, Philadelphia, Lea&Febiger, 1986, s. 902, ISBN: 9780812109771
- ⁴⁴ BLOCK J., CASSIERE A., CHRISTEN M. O.: Patent No: DE 3900811, July 19, 1990.

-
- ⁴⁵ KUMAR K. P., BHOWMIK D., SRIVASTAVA S., PASWAN S., DUTTA A. S.: *The Pharma Innovation*, 2012, 1(2), s. 1-7, ISSN: 2277-7695 (online)
- ⁴⁶ LÉKOPISNÁ KOMISE MINISTERSTVA ZDRAVOTNICTVÍ ČESKÉ REPUBLIKY, *Český lékopis 2009 Doplněk 2010, 2011 2012, 2013, 2014*, Praha: Grada Publishing 2014, s. 4461, ISBN:8594049240340
- ⁴⁷ LIEW K. B., PEH K. K., FUNG TAN Y. T.: *Orally Disintegrating Dosage Forms: Breakthrough Solution For Noncompliance*, International journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2013, 5(4), s. 4-8, ISSN: 09751491
- ⁴⁸ APTALISTTM PHARMATECH (firemní literatura – online): CHENG F., MARKHAM M., *Blister Pack Push-Through Force and ODT Tablet Strength*, 2014, (28. 11. 2016)
<http://www.adarepharma.com/wp-content/uploads/2015/02/Blister-pack.pdf>
- ⁴⁹ ANAND V, SAHARAN V, KATARIA M, et al.: *The latest trends in the taste assessment of pharmaceuticals*. Drug Discov Today 2007, 12(5-6), s. 257-265. ISSN 1359-6446
- ⁵⁰ WINSHAW IQ, KOLB B.: *The behaviour of the laboratory rat: a handbook with tests*. Oxford, UK: Oxford University Press; 2004, s. 105-118, ISBN 9780195162851
- ⁵¹ ROWE R. C., SHESKEY P. J., WELLER P. J.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4th edition, 2003, London and Washington DC, The Pharmaceutical press and American Pharmaceutical Assotiation, s. 776, ISBN: 0853694729
- ⁵² REIER G. E.: *Avicel PH Microcrystalline Cellulose* (online), 28. 12. 2015
www.fmcbiopolymer.com/Portals/bio/content/Docs/PS-Section%2011.pdf
- ⁵³ ŘEHULA M. et al: *Fyzikálně chemické charakteristiky pomocných látek*. Výzkumná zpráva. 1/2014. Pro Zentivu Group, a.s. Praha. 88 s.
- ⁵⁴ GOEL M. C.: *A review of co-processed directly compressible excipients.*, J. Pharm. Sci., 2005, 8(1), s. 76-93. ISSN 1482-1826
- ⁵⁵ ROQUETTE OFFERING THE BEST OF NATURETM (firemní literatura – online): *Pearlitol®200SD The ultimate mannitol for DC tablets*, 7/2012; 4. 11. 2015
http://www.roquettepharma.com/media/flipbook/PEARLITOL_200_SD/index.html#
- ⁵⁶ OFFERING THE BEST OF NATURETM (firemní literatura – online): *Pearlitol®200 SD: PEARLITOL® SD & DC for high stability and versatily*, 13. 11. 2015

<http://www.directcompression.roquettepharma.com/mannitol-PEARLITOL-SD-DC>

⁵⁷ MEGGLE EXCIPIENT & TECHNOLOGY (firemní literatura – online): *Tabletosa®80*, 5. 12. 2016

<http://www.meggle-pharma.com/en/lactose/7-tablettose80.html?PHPSESSID=pn6l6lrj7a29omcbe8edhlmo42>

⁵⁸ NECKÁŘOVÁ K.: *Deformační index u tablet z laktosy a mannitolu*. Rigorózní práce, 2006, Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradec Králové, Hradec Králové

⁵⁹ ASHLAND® (firemní literatura – online): *Polyplasdone™crospovidone The Solution for Poorly Soluble Drugs*, 6. 11. 2015, http://www.ashland.com/Ashland/Static/Documents/ASI/PC_11735_Polyplasdone_Crospovidone.pdf

⁶⁰ ASHLAND® (firemní literatura – online): *Polyplasdone™ crospovidone superdisintegrants*, 9. 3. 2017

https://www.google.cz/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&sqi=2&ved=0ahUKEwiZ7P6PkcNSAhWKK8AKHcWFD7sQFggoMAI&url=http%3A%2F%2Fs9423e139345e2186.jimcontent.com%2Fdownload%2Fversion%2F1457977578%2Fmodule%2F10447350398%2Fname%2FPC_11319_Polyplasdone_Overview.pdf&usg=AFQjCNHXcSqAZQ2LxRd95dnp4ZF1mY8_uw&bvm=bv.149093890,d.d24&cad=rja

⁶¹ GROTZ V. L., MUNRO I. C.: *An overview of the safety of sucralose*, Regulatory toxicology and pharmacology, 2009, 55(1), s. 1-5, ISSN: 0273-2300

⁶² DOW PHARMA & FOOD SOLUTIONS (firemní literatura – online): *Applications for METHOCEL™ Polymers*, 4. 11. 2015

<http://pharmaandfood.dow.com/en/pharma-solutions/products/methocel/applications>

⁶³ KIBBE A. H. *Handbook of pharmaceutical excipients*, 3rd ed., Washington, London: American Pharmaceutical Association Washington and Pharmaceutical Press, 2000, s. 665, ISBN: 978-0917330964

⁶⁴ FULZELE S., RIESCHL S.: *Taste-masking - Pharmaceutical Taste-Masking Technologies* (online), 30. 6. 2015 (8. 1. 2017)

<http://www.drug-dev.com/Main/Back-Issues/TASTEMASKING-Pharmaceutical-TasteMasking-Technolog-962.aspx>